

**Speicheldrüsenfunktionsverlust nach kurativer
Radiotherapie in konventioneller Technik bei
Plattenepithelkarzinomen im Kopf – Hals – Bereich
Jenaer Ergebnisse von 1996 – 2002**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich – Schiller – Universität Jena

von Roxana Engmann

geboren am 28.06.1981 in Erfurt

Gutachter 1 Prof. Dr. med. T. G. Wendt, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie,
Universitätsklinikum Jena

Gutachter 2 PD Dr. med. S. Koscielny, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde,
Universitätsklinikum Jena

Gutachter 3 PD Dr. med. K.-H. Kloetzer, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie,
SRH Wald-Klinikum Gera

Datum der öffentlichen Verteidigung: 06.11.2007

Abkürzungsverzeichnis

3D – CRT	dreidimensionale Konformitätsbestrahlung
3D	dreidimensional
5 – FU	5 – Fluorouracil
Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CT	Computertomographie
CTV	clinical target volume (klinisches Zielvolumen)
DVH	Dosis – Volumen – Histogramm
ED	Einzeldosis
EORTC	European Organization for the Research and Treatment of Cancer
e.V.	eingetragener Verein
FSU Jena	Friedrich – Schiller – Universität Jena
FSU	functional subunits (funktionelle Untereinheiten)
GD	Gesamtdosis
Gy	Gray
HNO	Hals -, Nasen - und Ohrenheilkunde
i.d.R.	in der Regel
IMRT	intensity modulated radiotherapy (intensitätsmodulierte Radiotherapie)
insg.	insgesamt
k	Korrelationskoeffizient
LK	Lymphknoten
MeV	Megaelektronenvolt
ml/min	Milliliter pro Minute
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
ND	Neck Dissection
NNH	Nasennebenhöhle
NW	Nebenwirkungen
p	Signifikanzniveau
PD	Parotisdosis
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie

PTV	planing target volume (Planungszielvolumen)
QOL	Quality of life (Lebensqualität)
R	Resektionsstatus
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
sog.	sogenannte
Tab.	Tabelle
TD	Toleranzdosis
TNM - Stadium	Tumor - Nodus – Metastasen - Stadium
UICC	Union International Contre le Cancer
v.a.	vor allem
Vol.	Volumen
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	1
Inhaltsverzeichnis.....	3
1. Zusammenfassung.....	6
2. Einleitung	8
2.1. Allgemeines Behandlungskonzept von Kopf – Hals – Tumoren	9
2.1.1. Einteilung der verschiedenen Tumoren.....	9
2.1.2. Operation und Neck Dissection.....	10
2.1.3. Zytostatische Chemotherapie.....	11
2.1.4. Radiotherapie.....	12
2.2. Akute und chronische radiogene Toxizität.....	17
2.2.1. Allgemeines, Definitionen.....	17
2.2.2. Xerostomie.....	19
2.2.2.1. Ursache	19
2.2.2.2. Auswirkung.....	20
2.2.2.3. Therapie.....	21
2.2.2.4. Prävention.....	22
2.3. Möglichkeiten der Toxizitätsmessung.....	23
3. Ziele der Arbeit.....	25
4. Patienten und Methoden.....	26
4.1. Patienten.....	26
4.1.1. Einschlusskriterien.....	26
4.1.2. Charakteristik des untersuchten Patientengutes.....	27
4.1.2.1. Alters- und Geschlechterverteilung.....	28
4.1.2.2. Tumorverteilung.....	29
4.1.2.3. Klinische Symptome bei Aufnahme	29
4.1.2.4. Bestrahlung.....	30

4.2.	Methodik.....	32
4.2.1.	Retrospektiver Teil.....	32
4.2.1.1.	Erhebung der Patientendaten.....	32
4.2.1.2.	Erstellung von Dosis - Volumen - Histogrammen.....	32
4.2.2.	Prospektiver Teil.....	33
4.2.2.1.	RTOG – Xerostomiescore.....	34
4.2.2.2.	Befragung nach QOL – Fragebogen.....	34
4.2.2.3.	Klinische Beurteilung des Ausprägungsgrades der Xerostomie.....	35
4.2.2.4.	Messung der Speicheldrüsenfunktion in Ruhe und unter Stimulation.....	36
4.2.3.	Statistische Methoden.....	37
5.	Ergebnisse.....	39
5.1.	Ergebnisse der Dosis - Volumen - Histogramme.....	39
5.2.	Auswertung der Toxizitätsangaben aus den Krankenakten.....	43
5.2.1.	In den Krankenakten beschriebene Akuttoxizität.....	43
5.2.2.	In den Krankenakten beschriebene Langzeittoxizität.....	45
5.3.	Ergebnisse der Xerostomiemessungen.....	47
5.3.1.	RTOG – Score.....	47
5.3.2.	Klinische Untersuchung.....	48
5.3.3.	Sialometrie.....	49
5.3.4.	QOL – Fragebogen.....	51
5.4.	Zusammenhänge.....	54
5.4.1.	Zusammenhang zwischen den DVH und der chronischen Xerostomie.....	54
5.4.2.	Zusammenhänge der einzelnen Xerostomie – Messmethoden untereinander.....	55
6.	Diskussion.....	58
6.1.	Charakteristik des Patientengutes.....	58
6.2.	Ergebnisse der Dosis - Volumen - Histogramme.....	58
6.3.	Auswertung der Toxizitätsangaben in den Krankenakten.....	59
6.4.	Ergebnisse der Xerostomiemessungen/Zusammenhänge.....	61
6.5.	Lebensqualität.....	64
6.6.	Dosis – Wirkungsbeziehungen.....	66
6.7.	Schlussfolgerung.....	68

7.	Literaturverzeichnis.....	70
8.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	76
9.	Anhang.....	78
9.1.	QOL – Fragebogen zur Xerostomie.....	78
	Danksagung.....	79
	Ehrenwörtliche Erklärung.....	80
	Lebenslauf.....	81

1. Zusammenfassung

Die postoperative Bestrahlung bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren der Kopf – Hals – Region führt zur einer nachweislichen Verbesserung der lokalen Tumorkontrollrate, gleichzeitig aber auch zu einer chronischen Schädigung des mitbestrahlten umliegenden Normalgewebes. Die dabei am häufigsten auftretende Langzeitnebenwirkung, die für den Patienten mit z.T. erheblichen Sekundärschäden einhergeht und zu einer verminderten Lebensqualität führen kann, ist die Xerostomie.

Ziele: Ziel dieser Arbeit ist eine Analyse des Jenaer Patientengutes bezüglich der chronischen Radioxerostomie nach kurativer Bestrahlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf – Hals – Region.

Patienten und Methode: Untersucht wurden die 57 Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Kopf – Hals – Region, die nach Operation in den Jahren 1996 – 2002 eine kurative konventionelle Strahlentherapie erhielten und zum Zeitpunkt der Untersuchung im November 2004 bis September 2006 noch lebten. Es erfolgte eine prospektive Evaluation der Speicheldrüsentoxizität, im Mittel 68,68 Monate nach Radiotherapie mit verschiedenen Messmethoden. Die Mundtrockenheit wurde mittels RTOG - Score, durch klinische Untersuchung, mit einem kurzen QOL– Fragebogen sowie der Sialometrie klassifiziert, die Patienten wurden nach der gemessenen mittleren Gesamtparotisdosis D_{mean} in 3 Gruppen eingeteilt (<36 Gy, $36 - 49,99$ Gy und >50 Gy) und bezüglich der Xerostomie ausgewertet. Weiterhin erfolgte die Auswertung der Dosis – Volumen – Histogramme (DVH), die Bestimmung der exakten applizierten Parotisdosis und der Partialvolumina die mit einer geringeren Dosis als 15 Gy bzw. 30 Gy bestrahlt wurden sowie die Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen applizierter Parotisdosis und der Langzeitspeicheldrüsentoxizität, gemessen mit den verschiedenen Messmethoden.

Ergebnisse: Im Verlauf der Strahlenbehandlung berichteten 40,3% der Patienten über das Auftreten einer akuten Xerostomie, diese Nebenwirkung stand damit an 5. Stelle der genannten Akutnebenwirkungen und wurde am häufigsten als leicht bis mäßig (Grad 1 bis 2 nach RTOG) klassifiziert (95,7%).

Im prospektiven Teil unserer Studie wiesen mittels der Einteilung nach RTOG 87,7% der Patienten eine chronische Xerostomie auf, sie wurde zu 29,8% als Grad 1, 31,6% als Grad 2 und 26,3% als Grad 3 eingestuft.

Im untersuchten Patientenkollektiv war mittels der Sialometrie bei 68,4% der Patienten eine Mundtrockenheit messbar, 24,6% litten unter Hyposalivation und 7% hatten eine normale

Speicheldrüse. Nach RTOG eingeschätzt wiesen 87,8% der Patienten eine Mundtrockenheit auf, 78,9% zeigten klinisch erfassbare Schleimhautveränderungen. Die Mundtrockenheit wurde mit beiden Methoden überwiegend als Grad 2 – 3 klassifiziert. Bezüglich der Schweregradeinschätzung der Xerostomie nach RTOG und den klinisch sichtbaren Schleimhautveränderungen ließen sich signifikante Unterschiede zwischen den 3 Dosisgruppen nachweisen, außerdem wiesen Patienten, die nach RTOG in verschiedene Mundtrockenheitsgruppen eingeteilt wurden, sowohl für die stimulierte als auch für die unstimulierte Flussrate signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Patientengruppen auf ($p < 0,001$).

Bezüglich der Lebensqualität zeigten sich für die Fragen nach Problemen beim Sprechen und beim Essen signifikante Unterschiede in der Antwortverteilung zwischen den 3 Parotisdosisgruppen, was für eine dosisabhängige Veränderung bezüglich dieser Symptome spricht. Für die Fragen bezüglich Durchschlafen und vermehrter Flüssigkeitsaufnahme konnten zwischen den 3 Gruppen keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

In den DVH zeigte sich die höchste Strahlenbelastung der Glandula parotis bei Patienten mit Oropharynx- und Mundhöhlen-/Lippenkarzinomen sowie eine signifikant niedrigere Belastung bei der Bestrahlung von Hypopharynx-/Larynxkarzinomen. Die niedrigsten Parotisdosen fanden sich bei Tumoren auf Nasopharynxhöhe, diese Dosisunterschiede zu den anderen beiden Gruppen waren jedoch nicht signifikant.

Für die Gesamtdosis am Primärtumor und Messwerte für stimulierten bzw. unstimulierten Speichelfluss konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ($p = 0,825$ bzw. $p = 0,811$), zwischen dem unstimulierten Speichelfluss und der mittleren ipsi-, kontralateralen und Gesamtparotisdosis sowie den ipsilateralen Partialvolumina < 15 Gy bzw. < 30 Gy besteht ein hochsignifikanter mittelstarker nichtlinearer Zusammenhang.

Außerdem besteht ein signifikanter schwacher bis mittelstarker nichtlinearer Zusammenhang zwischen stimulierter Flussrate und mittlerer ipsi-, kontralateraler und Gesamtparotisdosis sowie den ipsilateralen Partialvolumina < 15 Gy und < 30 Gy.

Schlussfolgerung: Die nach Mitbestrahlung der Speicheldrüsen verbliebene Funktion ist dosisabhängig. Zwischen den 3 Dosisgruppen bestehen signifikante Unterschiede bezüglich der Mundtrockenheit, gemessen nach RTOG, subjektiver klinischer Einschätzung und mittels Sialometrie. Die Einschätzung der Xerostomie nach RTOG bringt valide Ergebnisse und erlaubt eine „blinde“ Gruppierung der Patienten in Fluss-Kategorien.

2. Einleitung

Ein allgemein angewandtes Behandlungskonzept bei Patienten mit fortgeschrittenen operablen Plattenepithelkarzinomen der Kopf - Hals - Region ist die postoperative kurative Bestrahlung. Dies hat eine nachweisliche Verbesserung der lokalen Tumorkontrollrate zur Folge, die für einen Teil der Patienten jedoch mit einer chronischen Schädigung des mitbestrahlten umliegenden Normalgewebes verbunden ist.

Die dabei am häufigsten auftretende Langzeitnebenwirkung durch radiogene Schädigung der Speicheldrüsen ist die Xerostomie (Cooper et al. 1995, Guchelaar et al. 2003, Jensen et al. 1997, Kuhnt et al. 2005). Sie kann bei starker Ausprägung nicht nur zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität des Patienten beitragen sondern auch zu weiteren Sekundärfolgen wie z.B. Schluck- und Sprachstörungen, Karies und einer erhöhten Anfälligkeit für lokale Infektionen führen (Cooper et al. 1995, Grötz et al. 2001).

Mit der Einführung neuer Bestrahlungstechniken wie der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) ist es möglich, einzelne Areale die von der Tumorregion nahezu umschlossen werden, wie z.B. die Ohrspeicheldrüsen, zu schonen. So soll die Bestrahlung der kontralateral gelegenen Glandula parotis mit einer Mediandosis < 26 Gy eine Verminderung der akuten und chronischen Xerostomie bewirken (Eisbruch et al. 1999). Dies könnte für viele langzeitüberlebende Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität bedeuten.

Im Vorfeld der Einführung dieser neuen Bestrahlungstechniken in die klinische Routine ist es hilfreich, die Toxizität der bisherigen konventionellen Technik am eigenen Patientengut zu evaluieren, um eine verlässliche Bezugsgröße zu generieren. Seit der Einführung der 3D - Planung für Kopf – Hals – Tumoren an der Klinik für Radiologie, Abteilung Strahlentherapie (heute: Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie) der FSU Jena im Jahre 1996 ist es möglich, mithilfe von Dosis - Volumen - Histogrammen (DVH) die jeweils applizierte Dosis an Risikostrukturen zu messen. Dadurch ist z.B. die exakte Bestimmung der Parotisdosis möglich. In Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors und der Art der Bestrahlung erhält dieses Risikoorgan individuell adaptierte Dosen.

Gegenstand dieser Analyse ist es, bei den Patienten, die in den Jahren 1996 – 2002 eine kurative postoperative konventionelle Strahlentherapie erhalten hatten und zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen November 2004 und September 2006 noch lebten, eine prospektive Evaluation der Speicheldrüsentoxizität durchzuführen. Die Messung der Speicheldrüsentoxizität sollte dabei mit verschiedenen Messmethoden durchgeführt und diese mit der applizierten Parotisdosis korreliert werden.

2.1. Allgemeines Behandlungskonzept von Kopf - Hals - Tumoren

2.1.1. Einteilung der verschiedenen Tumoren

Karzinome der Kopf – Hals – Region entsprechen 5% der gesamten Tumorerkrankungen (Wendt et al. 2004) und stehen damit an siebter Stelle der Krebserkrankungen bei Männern, wobei die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland bei Männern ca. dreimal höher ist als bei Frauen (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. 2006).

Als Risikofaktoren für das Auftreten von Tumoren dieser Region sind Nikotin und Alkohol, v.a. in Kombination, schlechte Mundhygiene sowie Mangelernährung zu nennen (Wendt et al. 2004). Eine Stadieneinteilung der Kopf - Hals - Tumoren wurde von der Union International contre le Cancer (UICC) vorgenommen.

N0	N1	N2	N3
T1 <i>Stadium I</i>			
T2 <i>Stadium II</i>			
T3 <i>Stadium III</i>			
T4 <i>Stadium IV</i>			

Abb.1) Stadieneinteilung von Kopf - Hals - Tumoren nach UICC

Die 5 - Jahres – Überlebensrate für alle Plattenepithelkarzinome im Kopf - Hals - Bereich zusammengenommen ist bei Männern mit 46% deutlich schlechter als bei Frauen mit 60% (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2006). Sie wird im Stadium I nach UICC mit 75-90% beschrieben, im Stadium II mit 40-70% sowie Stadium III mit 20-50% und im Stadium IV mit 10-30% (Wendt TG et al. 2007).

Die Therapie der verschiedenen Primärtumoren ist abhängig vom Tumorstadium und den patientenseitigen Faktoren und sollte gemeinsam von Hals-, Nasen-, Ohrenarzt bzw. Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurg, dem internistischen Onkologen und dem Strahlentherapeuten festgelegt werden. Sie richtet sich nach dem jeweiligen Tumorausgangsort sowie dessen TNM-Stadium, der individuellen Situation des Patienten und speziellen Risikofaktoren, wie z.B. dem extrakapsulären Lymphknotenbefall, der operativen Radikalität bzw. dem Resektionsstatus.

Die Therapie kann aus der chirurgischen Tumorresektion, einer neoadjuvanten, simultanen oder adjuvanten Chemotherapie sowie der Radiotherapie bestehen, wobei bei der Wahl des geeigneten Therapieverfahrens zwischen kurativer oder palliativer Therapiesituation unterschieden wird. Die Prognose ist abhängig von der Lokalisation des Primärtumors, den zervikalen Lymphknotenmetastasen sowie begleitenden Erkrankungen des Patienten.

Eine Einteilung der Primärtumorlokalisation erfolgt anatomisch in maligne Tumoren der Nasenhaupt- und nebenhöhlen (NNH), der Mundhöhle und Lippe sowie des Pharynx und Larynx. Zu den Tumoren der Mundhöhle und Lippe zählt man Neoplasien der Mundschleimhaut, der Alveolarfortsätze und Gingiva, der Zunge und des Mundbodens. Bei den Pharynxkarzinomen wird nach ihrer Lokalisation in Naso-, Oro- oder Hypopharynxkarzinome unterschieden.

Mit 90– 95% überwiegen die Plattenepithelkarzinome (Forastiere et al. 2001, Lohr und Wenz 2003), andere seltenere Tumoren sind adenoid - zystische Karzinome, Adenokarzinome, Ewing - Sarkome, Weichteilsarkome sowie Hodgkin- und Non - Hodgkin - Lymphome und extramedulläre Plasmozytome.

2.1.2. Operation und Neck Dissection

Zur operativen Therapie stehen verschiedene chirurgische Verfahren zur Verfügung. Ziel aller chirurgischen Verfahren ist die Tumorresektion möglichst im Gesunden (R0) sowie die vollständige Resektion der Lymphknotenmetastasen unter Beibehaltung der größtmöglichen Funktionalität durch modifiziert radikale oder selektive anstatt radikaler Neck Dissection (ND).

Die Wahl des Verfahrens ist abhängig von dem Ort des Primärtumors sowie Anzahl, Größe und Lokalisation der befallenen Halslymphknoten sowie dem Erfahrungsschatz des Operateurs.

Bei der radikalen ND werden alle oberflächlichen und tiefen Halslymphknoten mit dem Gefäßbindegewebe, der M. sternocleidomastoideus, die V. jugularis und der N. accessorius entfernt, während bei der modifizierten radikalen ND der N. accessorius zur Funktionserhaltung der Schultermuskulatur und der M. sternocleidomastoideus sowie die V. jugularis externa, sofern möglich, geschont werden.

Bei der selektiven ND werden zwar die Halslymphknoten reseziert, die anatomischen Strukturen des Halses aber bleiben erhalten.

Bei sehr weit fortgeschrittenen Tumoren wird auf eine Operation dann verzichtet, wenn postoperativ mit erheblichen funktionellen Einbussen gerechnet werden muss (z.B. notwendige Glossektomie oder Resektion der A. carotis interna), von vorn herein keine Aussicht auf eine radikale Tumorentfernung (R0-Resektion) besteht oder infolge gravierender Begleiterkrankungen eine ausgedehnte Operation nicht indiziert ist.

2.1.3. Zytostatische Chemotherapie

Die alleinige Behandlung mit einer zytostatischen Mono- oder Polychemotherapie ohne Operation oder Strahlentherapie ist kein kurativer Ansatz sondern sie erfolgt palliativ bei Patienten mit Fernmetastasen oder einem nicht lokal zu therapierenden Tumorrezidiv. Bei primär inoperablen Tumoren oder nach organerhaltender Operation von Larynx- und Hypopharynxkarzinomen kann zur besseren Tumorkontrolle eine adjuvante Chemotherapie simultan zur hochdosierten Radiotherapie zur Verbesserung des Ansprechens eingesetzt werden. Eine Verlängerung der Überlebenszeit durch kombinierte Radiochemotherapie wird beschrieben (Bernier et al. 2004, Cooper et al. 2004, Wendt et al. 1998, Budach et al. 2005, Semrau et al. 2006).

Als Therapieschema gibt es adjuvante und neoadjuvante Radiochemotherapien.

Die neoadjuvante Therapie (Induktionstherapie) wird häufig mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) vor Operation und/oder Bestrahlung durchgeführt. Noch intakte Gefäße im Tumor lassen ein besseres Eindringen der Pharmaka in den Tumor vermuten, womit eine erhöhte Wirksamkeit der Chemotherapeutika und dadurch die Verkleinerung der Tumormasse erreicht werden soll, was auch den chirurgischen Eingriff in Einzelfällen möglich macht (Schuller et al. 1988, Forastiere 2003, Wendt et al. 2007).

Eine weitere Therapiemöglichkeit ist die Applikation der Chemotherapeutika simultan zur Radiotherapie. Postoperativ wird bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf - Hals - Tumoren (Stadium III - IV) sowohl für das krankheitsfreie als auch für das lokalrezidivfreie Überleben nach 5 Jahren ein signifikanter Vorteil für die Radiochemotherapie gegenüber alleiniger postoperativer Radiotherapie beschrieben (Bernier et al. 2004, Cooper et al. 2004). Für Patienten mit inoperablen Tumoren kann durch die simultane Radiochemotherapie eine

Verbesserung des Gesamtüberlebens nach 3 Jahren gegenüber alleiniger Bestrahlung belegt werden (Wendt et al. 1998). Für einige Chemotherapeutika konnte neben dem direkten zytotoxischen Effekt eine strahlensensibilisierende Wirkung nachgewiesen werden (Übersicht bei Wendt et al. 2007), was insbesondere die lokoregionäre Rezidivrate senken, aber auch die Fernmetastasierung reduzieren soll. Da diese strahlensensibilisierende Wirkung auch am gesunden Gewebe nachweisbar ist, führt sie allerdings auch zu einer erhöhten Rate an akuten Nebenwirkungen, weshalb eine intensiviertere Supportivtherapie mit Mucositisprophylaxe, ggf. Schmerztherapie und eventuell der Anlage einer PEG - Sonde zur ungestörten Ernährung notwendig wird, um nebenwirkungsbedingte Therapieunterbrechungen möglichst zu vermeiden. Die simultane Radiochemotherapie wird als Therapie der Wahl bei fortgeschrittenen Kopf - Hals - Tumoren (Stadium III und IV) beschrieben, wenn keine operative Therapie geplant ist (Forastiere et al. 2001, Wendt et al. 2007).

Die Wirkung der adjuvanten Chemotherapie nach Operation und Bestrahlung bei Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko (extrakapsulärer Lymphknotenbefall, nicht - R0 - Resektion, zwei oder mehr positive regionäre Lymphknoten) wird in verschiedenen Studien untersucht. Für Patienten mit niedrigem Rückfallrisiko spielt die adjuvante Chemotherapie keine Rolle (Forastiere et al. 2001). Insgesamt ist im Moment die Datenlage zu dieser Frage nicht valide. In Risikosituationen können allerdings vier Zyklen adjuvante Chemotherapie die Metastasenfrequenz in der Nachsorge halbieren und die langfristige Überlebensrate erhöhen (Head and Neck Contracts Program 1987).

Eingesetzte Standardmedikamente sind Methotrexat (40-60mg/m² pro Woche), Cisplatin (100mg/m²), Carboplatin bzw. 5-FU (1000mg/m² als Dauerinfusion über 96 Stunden) oder neuere Substanzen wie z.B. Vinorelbin, Docetaxel (Fountzilas et al. 2005, Vermorken et al. 2006, Wendt et al. 2007).

2.1.4. Radiotherapie

Auch klinisch und sonographisch negative Lymphknoten weisen mikroskopisch zu 20 - 60% Tumorgewebe (sog. Mikrometastasierung) auf (Lohr und Wenz 2003), weshalb in fortgeschrittenem Tumorstadium die Mitbestrahlung der klinisch und in der Bildgebung negativen regionären Lymphknoten erfolgt. Mithilfe der Radiotherapie können auch

mikroskopisch kleine Tumorzellverbände zerstört werden, die chirurgisch nicht entfernt werden können, z.B. wenn sich makroskopisch nicht sichtbare Tumorzellen entlang von Nerven, Periost, Faszien oder Knochen ausgebreitet haben.

Während bei kleineren Tumoren (T1-2, N0-1) z.T. eine operative Entfernung des Tumors ausreichend ist, wird bei fortgeschrittenen Tumoren zur besseren lokoregionären Tumorkontrolle meist die Operation mit der postoperativen Radiotherapie kombiniert (Scherer und Sack 1996). Dabei erhält jeder Patient einen individuellen Behandlungsplan, in dem Tumorart, TNM-Stadium, histologische Information nach Operation sowie individuelle Faktoren wie Alter und Gesamtmorbidität berücksichtigt werden.

Strahlentherapeutisch unterscheidet man verschiedene Zielvolumina. Das clinical target volume (CTV) entspricht dem Volumen, das radioonkologisch behandelt werden soll. In diesem Volumen können unterschiedliche Dosen verabreicht werden, es wird deshalb in Zielvolumina I. - III. Ordnung eingeteilt.

Das Volumen I. Ordnung entspricht dem Tumolvolumen plus einem Sicherheitssaum, das Volumen II. Ordnung dem typischen Ausbreitungsgebiet des Tumors, also subklinischen Infiltrationszonen und regionären Lymphknoten. Mit dem Volumen III. Ordnung bezeichnet man das potentielle Ausbreitungsgebiet des Tumors, also Gebiete die weiter vom Primärtumor entfernt sind, für die es also auch eine geringere Wahrscheinlichkeit für die Absiedlung von Tumorzellen gibt.

Das CTV wird um einen Sicherheitssaum erweitert, der unter anderem die inneren und äußeren Lagerungsunsicherheiten berücksichtigt. Dieses erweiterte Zielvolumen heißt planing target volume (PTV) auf dem der Bestrahlungsplan basiert.

Zusätzlich zu der Region des Primärtumors werden die jeweiligen Lymphabflusswege mitbestrahlt. Durch das Abtöten von Mikrometastasen und der geringeren Ausbreitung von Tumorzellen sollen Rezidivrisiko und Fernmetastasen vermindert werden. Indikation für die postoperative Bestrahlung der Halslymphabflusswege sind Lymphknoten > 3 cm, Mitbefall von perinodulärem Binde-, Nerven- oder Fettgewebe oder das Vorliegen von multiplen positiven Lymphknoten.

Die Bestrahlung kann bei fortgeschrittenen Tumoren präoperativ durchgeführt werden wenn diese z.B. primär inoperabel sind und nach Bestrahlung eventuell resezierbar werden oder wenn durch ausgedehnten Befall durch vollständige Resektion des Tumors Einbussen im ästhetischen oder funktionellen Bereich in Kauf genommen werden müssten. Durch eine

Verkleinerung des Tumervolumens ist möglicherweise eine weniger ausgedehnte Operation nötig, außerdem weisen die Tumorgewebe vor der Operation eine bessere Blutversorgung auf und sind somit strahlensensibler. Weitere Gründe für eine präoperative Radiotherapie sind z.B. großer Lymphknotenbefall größer 6 cm (N3-Stadium) (Scherer und Sack 1996).

Eine postoperative Bestrahlung wird zur verbesserten lokoregionären Tumorkontrolle in fortgeschrittenem Tumorstadium durchgeführt oder beim Vorliegen spezieller Risikofaktoren wie z.B. Nicht - R0 - Resektion, bei Gefäßinfiltration sowie positivem Halslymphknotenbefall (> N1, Lymphknoten > 3 cm oder extrakapsulärer Lymphknotenbefall). Postoperativ ist die genaue Ausdehnung des Tumors bekannt, was die weitere Therapieplanung erleichtert, außerdem kann am noch nicht bestrahlungsalterierten Gewebe eine bessere Wundheilung stattfinden (Fletcher 1980).

Eine alleinige Radiotherapie wird bei kurativer Zielsetzung nur durchgeführt, wenn bei gleicher Heilungsaussicht ein besseres funktionelles und ästhetisches Ergebnis erwartet werden kann.

Für die Durchführung der Strahlentherapie werden verschiedene Strahlenarten verwendet. Es kann Gammastrahlung eines Telekobaltgerätes zum Einsatz kommen, die wegen ihrer geringen mittleren Energie von 1,25 MeV einen geringen Dosisaufbaueffekt hat und auch direkt unter der Haut gelegene Lymphknoten erreicht. Häufiger jedoch werden Photonenstrahlung und Elektronenstrahlung, die mit einem Linearbeschleuniger erzeugt wurde, verwendet.

Die in diese Studie eingeschlossenen Patienten wurden mit der Bestrahlungstechnik nach Fletcher (Fletcher 1980) behandelt. Die Fraktionierung beträgt 5 x 2 Gy pro Woche, die Dosis im Gebiet des Primärtumors liegt i.d.R. zwischen 60 Gy und 70 Gy. Ab 50 Gy werden die Felder meist auf die Region des Primärtumors verkleinert, um Nebenwirkungen an Schleimhaut, Knochen, Haut und Bindegewebe möglichst gering zu halten.

Tumoren der Mundhöhle, des Naso- und des Oropharynx werden mit 2 lateral opponierten Feldern, welche die Kieferwinkellymphknoten mit einschließen, bestrahlt. Ein weiteres, sich caudal anschließendes Feld von ventral soll unter Aussparung des Larynx die Halslymphknoten erreichen.

Larynx und Hypopharynx werden ebenfalls mit lateral opponierten Feldern bestrahlt. Anfangs ist das Rückenmark mit eingeschlossen. Für dieses wird jedoch eine Toleranzdosis von nur 35-40 Gy (Lohr und Wenz 2003) beschrieben, weshalb zur Dosisreduktion ab 36 Gy

die Aussparung des Rückenmarks durch eine Verkleinerung der lateralen Felder von dorsal (Feldteilung) erfolgt. Die im ausgesparten Volumen gelegenen retroaurikulären Lymphknoten werden dann mit Elektronen weiterbestrahlt.

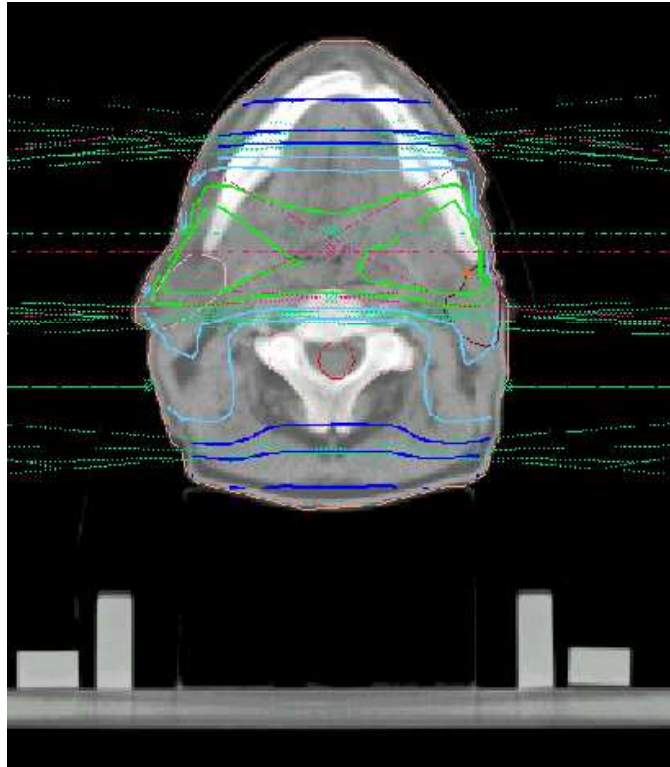


Abb. 2) Parallelfelder bei der Bestrahlung eines Kopf - Hals - Tumors. CT - Schnitt in Höhe der Mandibula. Grün: 100- und 95%-Isodosen, türkis: 70- und 60%-Isodosen, dunkelblau: 50-, 30- und 10%-Isodosen

In Einzelfällen, z.B. wenn der Tumor nicht mittellinienüberschreitend ist oder sich auf der kontralateralen Seite keine befallenen Lymphknoten finden, kann eine einseitige Bestrahlung erfolgen. Die kontralaterale Seite erhält somit eine niedrigere Strahlendosis, dabei wird auch die kontralateral gelegene Glandula Parotis geschont und die chronische Xerostomie reduziert (Franzén et al. 1992, Eisbruch et al. 2001).

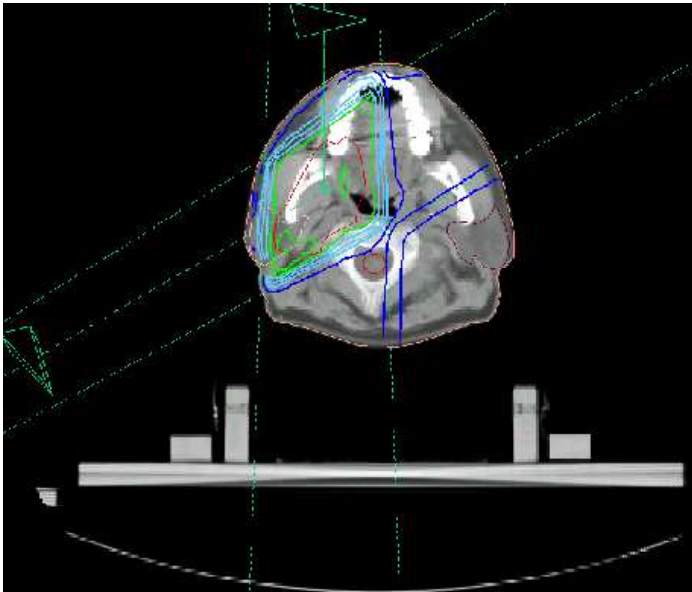


Abb. 3) Felder bei einseitiger Bestrahlung eines Kopf - Hals - Tumors. CT-Schnitt in Höhe der Tonsillenloge. Grün: 100- und 95%-Isodosen, türkis: 80-, 70- und 60%-Isodosen, dunkelblau: 50-, 30- und 10%-Isodosen

Mit der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) steht eine neue Technik bereit, um einzelne Strukturen zu schonen. Durch die Anwendung komplexer 3D-Bestrahlungstechniken besteht die Möglichkeit zur Dosisreduktion in bestimmten Organen. Im Zielvolumen können hohe Dosen appliziert werden, während aufgrund von hohen Dosisgradienten Normalgewebe ausgespart werden können. IMRT erlaubt eine verbesserte Tumorkontrolle bei gleichzeitiger Reduktion von Nebenwirkungen (Puri et al. 2005) und spielt bei der Reduktion der Xerostomie durch Dosisreduktion in der Gl. Parotis eine wichtige Rolle. Diese ersten Ergebnisse müssen noch in längeren follow-ups bestätigt werden.

2.2. Akute und chronische radiogene Toxizität

2.2.1. Allgemeines, Definitionen

In der Strahlentherapie wird nicht nur allein das vom Tumor infiltrierte Gewebe, sondern auch umgebendes Normalgewebe mitbestrahlt. Schon das PTV, welches mit der vollen Dosis bestrahlt wird, ist größer gewählt als das Tumervolumen, und das insgesamt bestrahlte Volumen, welches relevante Strahlendosen erhält ($\geq 30\%$ Isodosen), ist noch größer. Es wird also in jedem Fall umliegendes gesundes Gewebe mitbestrahlt und somit unter Umständen je nach Strahlenempfindlichkeit auch mitgeschädigt. Bei der Planung der optimalen Strahlendosis spielt die Balance zwischen der optimalen lokoregionären Tumorkontrolle (die Wahrscheinlichkeit dafür steigt mit zunehmender Strahlendosis) und der Schonung von möglichst viel umliegendem gesundem Gewebe (gewisse Effekte am Normalgewebe werden bewusst in Kauf genommen) eine wichtige Rolle.

Diese potentielle Mitschädigung von umgebendem Gewebe führt zu typischen Nebenwirkungen an entsprechenden Organen, man unterscheidet hierbei nach dem zeitlichen Verlauf zwischen akuten und chronischen Nebenwirkungen. Von akut spricht man, wenn die Nebenwirkungen bereits unter oder kurz nach Abschluss der Behandlung bis zu 90 Tagen nach Beginn Therapie auftreten, von subakut bei einem Zeitraum zwischen 3 und 6 Monaten, während chronische über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten bestehen oder sich erst danach ausbilden (Seegenschmiedt und Sauer 1993, Dörr et al. 2000).

Bei der Entstehung der Bestrahlungsnebenwirkungen spielen verschiedene Effekte eine Rolle. Der Volumeneffekt besagt je größer der bestrahlte Anteil eines Organs ist, desto größer ist bei gleicher Strahlendosis die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von klinischen Symptomen (Dörr et al. 2000). Man versucht deshalb, im PTV eine möglichst hohe, homogene Dosis zu erreichen und die spezifischen Toleranzgrenzen der mitexponierten Normalgewebe nicht zu überschreiten. Die Strahlentoleranz ist nicht nur gewebespezifisch, sondern auch volumenabhängig. Der Volumeneffekt spielt v.a. eine Rolle für die funktionelle Organtoleranz, während morphologische bzw. strukturelle Schäden eher nicht vom bestrahlten Volumen abhängig sind.

Ein Erklärungsmodell von Withers et. al. setzt die Strahlenreaktion in Bezug zur Gewebsstruktur und den funktionellen Organuntereinheiten, den so genannten FSUs (functional subunits), die im jeweiligen Organ entweder in Serie oder parallel geschaltet sein können. Bei serieller Organisation der FSUs, wie z.B. dem Rückenmark, steigt das

Nebenwirkungsrisiko proportional zum bestrahlten Volumen, während bei parallel organisierten Organen, wie z.B. Lunge, Niere oder Glandula Parotis, ein so genanntes Schwellenvolumen existiert. Überschreitet das bestrahlte Partialvolumen diesen Schwellenwert, steigt das Risiko bzw. der Schweregrad der Strahlenfolgen steil an (Withers et al. 1988).

Die Beschreibung erfolgt in Dosis – Volumen – Histogrammen. Der Anteil des bestrahlten Organs, welcher mit einer Dosis bestrahlt wird die eine bestimmte Schwellendosis überschreitet - hierbei ist unbedeutend um wie viel die Schwelle überschritten wurde - ist der wichtigste Parameter für das Risiko und den Schweregrad funktioneller Strahlenfolgen. Bei der Bestrahlungsplanung sollte man dies berücksichtigen und kritische Organe mit Dosen bestrahlen, die signifikant unter der jeweiligen Toleranzdosis liegen.

Der Fraktionierungseffekt beschreibt die Abhängigkeit der Toleranzdosis des Normalgewebes von der Höhe der jeweiligen Einzeldosen. Bei gleicher Gesamtdosis sind kleinere Einzeldosen organschonender, v.a. bei der Reduktion von chronischen Strahlenfolgen (Dörr et al. 2000, Müller 1996). Der Effekt einer längeren Gesamtbehandlungszeit auf die Strahlenwirkung wird mit dem Zeitfaktor beschrieben. Eine insgesamt längere Behandlungsdauer mildert v.a. akute unerwünschte Strahleneffekte ab, jedoch v.a. auch die erwünschten Effekte der Bestrahlung auf den Tumor.

Die Radiotherapie (RT) führt zu typischen Nebenwirkungen an umliegenden Organen, wobei diese nicht nur von Faktoren wie der Art der Bestrahlung, dem Abstand zwischen den einzelnen Fraktionen bzw. der Höhe der jeweiligen Einzeldosis, der Größe des Zielvolumens u.v.m. abhängig sind, es spielen auch Faktoren wie das Alter des jeweiligen Patienten, seine Gesamtmorbidität und andere begleitende Behandlungen, wie z.B. Chemotherapie, eine wichtige Rolle.

Bei Überschreiten einer bestimmten Schwellendosis, der Toleranzdosis (TD), treten irreversible Veränderungen an strahlenexponierten Organen auf. Es handelt sich dabei definitionsgemäß um eine empirisch ermittelte organspezifische Dosis, bei der nach fünf Jahren schwere Spätkomplikationen (Grad 3 - 4) in 5% (TD5/5) oder 50% (TD50/5) der Fälle zu erwarten sind (Emami et al. 1991).

Speziell bei der Bestrahlung von Kopf - Hals - Tumoren stehen Veränderungen an der Mundschleimhaut und dem Parenchym der Speicheldrüsen im Vordergrund. Bei einer Bestrahlung von 5 x 2 Gy pro Woche zeigt sich nach der ersten Woche bereits ein Erythem

und nach der zweiten Woche eine beginnende Mukositis, wobei diese Akutreaktionen 2 - 3 Wochen nach Ende der Radiotherapie wieder abklingen können (Scherer und Sack 1996). Eine Schädigung der Zähne, der sogenannte „Strahlenkaries“, erfolgt direkt durch Schädigung der Zahnschmelz (Vaskularisations- und Stoffwechselbeeinflussung) sowie sekundär durch Xerostomie bedingten verminderten Speichelfluss (Grötz et al. 2001). Auch eine Geschmacksbeeinträchtigung ist eine typische Nebenwirkung (Chencharick und Mossman 1983). Sie kann durch direkte Schädigung der Geschmackspapillen, v.a. aber sekundär durch die Xerostomie (Erhöhung der Geschmacksschwelle schon ab einer Dosis von 20 Gy) verursacht sein. Ab einer Dosis von 40 Gy tritt häufig ein kompletter Geschmacksverlust auf, welcher sich aber 3 – 4 Monate nach Abschluss der Behandlung häufig wieder vollständig regeneriert (Scherer und Sack 1996). Diese akuten und chronischen Nebenwirkungen stellen eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten dar, weshalb immer wieder nach neuen Ansätzen für Therapie und Prävention gesucht wird.

2.2.2 Xerostomie

2.2.2.1. Ursache

Die radiogenen Parenchym- und Funktionsveränderungen der Speicheldrüsen spielen durch ihre primären Auswirkungen auf den Speichelfluss und dadurch sekundär bedingte Schädigungen an anderen Organen eine besondere Rolle bei den Langzeitnebenwirkungen der Bestrahlung von Kopf - Hals - Tumoren.

Die Glandulae parotis, submandibularis und sublingualis produzieren zusammen mehr als 90% der Gesamtspeichelmenge (Holmes 1998, Jensen et al. 2003). Den größten Anteil an der Speichelmenge produziert die Glandula parotis, er wird mit 60 - 65% (Cooper et al. 1995) bzw. 70 - 80% (Scherer und Sack 1996) in der Literatur angegeben. Weiterhin produzieren die Submandibularspeicheldrüsen 20 - 30% und die Sublingualdrüsen 2 - 5% der Gesamtmenge (Cooper et al. 1995). Während der in der Parotis produzierte Speichel überwiegend serös und wässrig ist, bilden die submandibulären und submaxillären Drüsen gemischten, dickeren Speichel. Die Bestrahlung schädigt v.a. die serösen Drüsenanteile (Cooper et al. 1995), was die erhöhte Viskosität und den eingedickten Speichel nach Radiotherapie erklärt.

Pathomechanismus: Durch die Bestrahlung an Speicheldrüsen entsteht ein interstitielles Ödem, welches zur Kompression der Drüsenausführungsgänge und zur Obstruktion führt. Die irreversible Folge sind Zelluntergänge und ein fibrotischer Umbau v.a. der serösen Anteile. Es entsteht die typische Radioxerostomie, die mit ihren Auswirkungen auf Schmeckvermögen, Zähne (sekundäre Karies) und Nahrungsaufnahme sowie durch die Verschlechterung der Mukositis eine zentrale Bedeutung hat.

Ab einer Gesamtdosis von 10 Gy sinkt die Speichelproduktion bereits messbar ab, eine irreversible Schädigung wird ab 35 Gy (Scherer und Sack 1996) bzw. ab 40 Gy (Shannon et al. 1977) beschrieben. Bei Dosen zwischen 40 Gy und 60 Gy haben nur 20% der Patienten einen messbaren Speichelfluss, nach Bestrahlung größer 60 Gy ist keine Funktion mehr messbar (Scherer und Sack 1996). Unterhalb von 40 Gy wird eine dosisabhängige Regeneration beschrieben, welche aber selten komplett ist. Die Funktion der Glandula Parotis nach kurativer Bestrahlung wird von Shannon et al. mit 5 - 15% beschrieben (Shannon et al. 1977). Eisbruch ermittelte eine Schwellendosis von 24 Gy für den unstimulierten bzw. 26 Gy für den stimulierten Speichelfluss (Eisbruch et al. 1999), wobei unterhalb dieser Schwellendosis keine Veränderung des Speichelflusses bei verschiedenen hohen Dosen feststellbar war.

2.2.2.2. Auswirkung

Die chronische Mundtrockenheit ist die häufigste Nebenwirkung nach kurativer Bestrahlung von Kopf - Hals - Tumoren (Cooper et al. 1995, Guchelaar et al. 1997, Jensen et al. 2003, Kuhnt et al. 2005). Symptome der Radioxerostomie reichen von vermindertem Fluss von zähem, viskösem Speichel bis hin zu komplett fehlender Feuchtigkeit. Dies führt nicht nur zu einem „trockenem Mund“ und Schmerzen, sondern auch zu Entzündungen der Mundschleimhaut, der Verstärkung von Geschmacksstörungen, einer Beeinträchtigung des Sprech- und Schluckaktes bis hin zu schweren Problemen bei der Nahrungsaufnahme (Cooper et al. 1995, Holmes 1998). Außerdem können durch die verminderte Speichelproduktion schwere Sekundärschäden an Zähnen, Mukosa und Knochen entstehen (Grötz et al. 2001, Jensen et al. 2003). Durch den Verlust oder die Verminderung der reinigenden Wirkung des Speichels an Zähnen und Zahnfleisch sowie den Abfall seines pH - Wertes wird der Zahnschmelz geschädigt und die Kariesentwicklung verstärkt. Dies begünstigt zusammen mit

den direkten Auswirkungen der Bestrahlung an der Zahnhartsubstanz die Zerstörung der Zähne.

2.2.2.3. Therapie

Zur Behandlung der chronischen radiogene induzierten Xerostomie gibt es bis jetzt keine kausale Therapie (Guchelaar et al. 1997). In der Literatur werden verschiedene Ansatzpunkte für eine symptomatische Therapie beschrieben, man unterscheidet zwischen Speichelersatzmitteln und Speichelstimulantien.

Die Stimulation der Speichelproduktion erfolgt über das parasympathische Nervensystem und über Faktoren wie Geruch, Geschmack, Kaubewegungen. Liegt noch eine Restfunktion der geschädigten Drüsen vor, so kann versucht werden über eine medikamentöse Stimulation den Speichelfluss zu erhöhen. Dafür wird häufig Pilocarpin in einer Dosis von 5 - 10mg dreimal täglich eingesetzt (Guchelaar et al. 1997, Eisbruch et al. 2003). Aber auch Mundspülungen mit Kamillentee oder antiseptischen Lösungen, organische Säuren (Zitronensäure, Ascorbinsäure) oder das Kauen von Kaugummi können z.T. helfen. Die Anwendung von Stimulantien soll dem Patienten eine größere subjektive Erleichterung bringen als die Speichelersatzmittel aus Carboxymethylcellulose (Holmes 1998).

Für Patienten ohne Restfunktion der geschädigten Drüsen sind Speichelersatzmittel die einzige Therapieoption (Guchelaar et al. 1997, Momm et al. 2005). Hier reicht die Spanne von Wasser (schluckweises Trinken von Flüssigkeiten) oder Milch (wirkt durch die enthaltenen Proteine gleichzeitig als Puffer für organische Säuren) bis hin zu künstlichen Produkten wie Mucin (gewonnen aus Schweinemucosa), Carboxymethylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose. Eine mit dem subjektiven Xerostomiegefühl einhergehende Zunahme der Flüssigkeitsaufnahme wurde beobachtet, jedoch ist Wasser aufgrund des Fehlens des schleimhautprotektiven Mucins nur ein schlechter Speichelersatz (Chencharick und Mossman 1983).

Wichtig ist bei allen Patienten das Einhalten einer sorgfältigen Mundhygiene und das Vermeiden von Noxen (Nikotin/Alkohol), um Infektionen zu verhindern und das Risiko für die Kariesentstehung zu senken.

2.2.2.4. Prävention

Die Therapieoptionen der bereits eingetretenen akuten bzw. chronischen Xerostomie sind begrenzt, deshalb ist eine möglichst gute Prävention wichtig.

Dafür gibt es prinzipiell 3 Methoden: die Gabe von Radioprotektoren während der Strahlentherapie, eine unilaterale Bestrahlung und damit Reduktion der kontralateralen Parotisdosis sowie schonende Bestrahlungstechniken, um die Strahlendosis in umgebenden Strukturen zu reduzieren (z.B. mittels IMRT).

Als Radioprotektor wird in der Literatur am häufigsten Amifostin angegeben. Es wird aktiv im Gewebe der Speicheldrüsen angereichert und über die alkalische Phosphatase in einen aktiven Metaboliten umgewandelt. Durch einen relativen Mangel an alkalischer Phosphatase in Tumorzellen erfolgt die Radioprotektion v.a. im Normalgewebe (Eisbruch et al. 2003). Die intravenöse Applikation von Amifostin reduziert den Schweregrad der Xerostomie und scheint keinen Einfluss auf lokoregionäre Tumorkontrolle und Überlebensrate zu haben (Wasserman et al. 2005).

Die simultane Gabe von Pilocarpin während der Radiotherapie wird unterschiedlich bewertet. In einer Studie von Warde et al. wurde kein protektiver Effekt bezüglich der Radioxerostomie nachgewiesen (Warde et al. 2002). Valdez et al. beschrieben eine geringere Symptomatik der Xerostomie und damit assoziierter oraler Symptome nach simultaner Pilocarpinapplikation (Valdez et al. 1993b).

Bei limitierten TNM- Stadien und einem kleinen, lateral gelegenen Tumor kann eine unilaterale Bestrahlung diskutiert werden, um so die Strahlendosis in kontralateral gelegenen Organen möglichst gering zu halten.

Bei der Verwendung von IMRT können für bestimmte Risikoorgane Dosisbedingungen vorgegeben werden. Es wird für die ParotisFunction eine Schwellendosis von 26 Gy angegeben (Eisbruch et al. 1999), deshalb kann mithilfe dieser neuen Bestrahlungstechnik unter bestimmten Voraussetzungen die Dosis in der kontralateral gelegenen Parotis geschont und somit ein Teil ihrer Funktion erhalten werden (Wendt et al. 2006).

2.3. Möglichkeiten der Toxizitätsmessung

Als Folgen der Strahlentherapie treten va. pathohistologisch fassbare chronische und irreversible Organveränderungen auf, wobei nach Chemotherapie überwiegend akute pathophysiologische Auswirkungen vorkommen (Seegenschmiedt und Sauer 1993).

Um mögliche Konsequenzen für Therapiemodifikationen zu ziehen, ist der Radioonkologe verpflichtet, den weiteren klinischen Verlauf von behandelten Patienten zu erfassen und Spättoxizitäten seiner Behandlungsmodalität zu dokumentieren (Deutsche Krebsgesellschaft, Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2006).

An dosislimitierenden Organen ist eine langfristige Nachbeobachtung der induzierten Effekte nötig. Dazu werden Standardlaborparameter bestimmt (Blutbild, Elektrolyte, Nierenwerte, Leberenzyme, etc.) und bildgebende Verfahren (Röntgen, Sonographie, CT, MRT) eingesetzt. Zur Beschreibung bzw. Klassifizierung dieser Nebenwirkungen ist ein möglichst einheitliches, von allen Therapiedisziplinen akzeptiertes System nötig, um Vergleichbarkeit zu schaffen.

Nach Seegenschmiedt und Sauer werden eine allgemeine Einteilung und Kriterien zur Beschreibung von Nebenwirkungen vorgestellt. Dokumentiert werden keine Durchschnittswerte oder der Verlauf, sondern das maximale Ausmaß der während der Therapie auftretenden Nebenwirkungen. Wenn verschiedene Parameter zur Beurteilung eines Organsystems vorliegen, dann wird die jeweils schwerste Form der Nebenwirkungen erfasst.

Tab.1) Allgemeine Einteilung und Kriterien von Nebenwirkungen (Seegenschmiedt und Sauer 1993)

Schwere- grad der Toxizität	keine	Grad1	Grad2	Grad3	Grad4	Letale Folgen
Kodierung*	0	1	2	3	4	5
Klinische Symptoma- tik	keine Symptome	geringe Symptome (±10%)	starke Symptome (±25%)	massive Symptome (±50%)	lebensbe- drohliche Symptome (±75%)	Todesfolge: Organver- sagen (±100%)
Laborpara- meter	im Norm- bereich	Geringe Abwei- chung	Deutliche Abwei- chung; korrigierbar	massive Abwei- chung; kaum korrigierbar	lebensbe- drohliche Abwei- chung, nicht korrigierbar	Todesfolge: Labor/ Stoff- wechsel- störung
Relative Abwei- chung	Normal	1,5 x N	3 x N	5 x N	10 x N	> 10 x N
Therapie der Nebenwir- kungen (NW)	Keine	Therapie nicht erforderlich	Nicht invasive Therapie	Massiv invasive Therapie	Therapeuti- sch nicht beherrsch- bare NW	Todesfolge trotz massiver Therapie
spezifische onkolo- gische Therapie	nicht beein- trächtigt	Nicht beein- trächtigt, Dosismodi- fikation (<10%)	Leichte Verzöge- rung, Unter- brechung und Dosismo- difikation (>10%-25%)	Deutliche Verzöge- rung, Unterbre- chung und Dosismodi- fikation (>25%-50%)	Sofortiger Therapie- abbruch	

* fehlende Angaben werden mit „9“ verschlüsselt. N = Normalwert

Probleme bei der rein klinischen Erfassung von Nebenwirkungen können sein, dass sich z.B. messtechnisch oder radiologisch feststellbare Auswirkungen klinisch nicht äußern oder dass sich akute und chronische Effekte überlappen. Außerdem ist eine möglichst genaue

Unterscheidung zwischen tumorbedingten, therapiebedingten und krankheitsbedingten Effekten wesentlich.

Die Toxizität der Bestrahlungsnebenwirkungen kann durch eine gezielte Anamnese und standardisierte Fragebögen sowie mithilfe von Klassifikationen wie z.B. die der RTOG/EORTC oder der WHO - Toxizitätsskala beurteilt werden. Zur Einschätzung der Radioxerostomie können neben diesen Scores der Einfluss der Mundtrockenheit auf Nahrungsaufnahme und Körpergewicht untersucht und weitere organspezifische Tests durchgeführt werden. Dazu gehören Speichelfluss- oder Mengenmessungen, die Evaluation der Qualität des Speichels, Funktionsszintigraphie oder verschiedene Stimulationstests. Wichtig bei der Toxizitätsanalyse ist die Bestimmung von „Baseline Scores“ der jeweiligen Patienten, also von Werten vor Radiotherapiebeginn, da die Organfunktion aufgrund des Alters, Operation oder individueller Abweichungen bereits leicht bis mäßig eingeschränkt sein kann (Group 1995).

3. Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, bei den 57 Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Kopf – Hals – Region, die nach Operation in den Jahren 1996 – 2002 eine kurative Strahlentherapie in konventioneller Technik erhielten und zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen November 2004 und September 2006 noch lebten, prospektiv eine Untersuchung der Speicheldrüsentoxizität der Radiotherapie durchzuführen. Zielstellung war:

- (1) Auswertung der Daten aus den Akten der nachsorgenden Kliniken
- (2) eine prospektive Evaluation der Speicheldrüsentoxizität mit verschiedenen Messmethoden (RTOG - Score, klinische Untersuchung, QOL - Fragebogen, Sialometrie)
- (3) Auswertung der Dosis – Volumen – Diagramme und Bestimmung der exakten erhaltenen Parotisdosis
- (4) Untersuchung des Zusammenhangs zwischen applizierter Parotisdosis und der Langzeitspeicheldrüsentoxizität, gemessen mit den verschiedenen Messmethoden

4. Patienten und Methoden

4.1. Patienten

4.1.1. Einschlusskriterien

In diese Studie wurden zunächst alle Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf- Hals-Region eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01.01.1996 bis zum 31.12.2002 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie (früher: Klinik für Radiologie, Abt. Strahlentherapie) der FSU Jena postoperativ mit kurativem Therapieansatz bestrahlt wurden. Es wurden die Akten der Klinik für Strahlentherapie sowie die der nachsorgenden Einrichtungen (Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde und Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Jena) ausgewertet.

Weiterhin wurden in den individuellen Bestrahlungsplänen die beiden Glandulae parotis konturiert und für diese DVH erstellt. Mithilfe der nachsorgenden Einrichtungen und des Tumorzentrums Jena wurden die überlebenden Patienten ermittelt und im Rahmen der jeweiligen Tumornachsorgesprechstunden bezüglich ihrer Langzeitnebenwirkungen untersucht. Dies erfolgte durch klinische Untersuchung, das Ausfüllen eines Fragebogens zur Lebensqualität (siehe Anhang 9.1.) und die Messung des Speichelflusses. Bei Patienten, deren Nachsorgetermine in sehr großen Zeitabständen lagen, wurden diese Termine teilweise vorgezogen.

Trotzdem war es nicht möglich, an allen überlebenden Patienten die klinische Untersuchung und Befragung durchzuführen, da die Nachsorge teilweise in anderen Kliniken Deutschlands erfolgte, die Patienten nicht zu den vereinbarten Terminen erschienen und z.T. aufgrund von Adressänderung nicht mehr zu erreichen waren.

Auch bei der Analyse der Bestrahlungspläne gelang es nicht bei allen Patienten, die Dosisverteilungen in den Planungscomputertomographien aus den digitalen Archiven zurückzuladen und die Konturierung der Ohrspeicheldrüsen, die nicht im Rahmen der Routine durchgeführt wurde, mittels der Planungssoftware Helax – TMS[®] durchzuführen und die Dosisverteilung innerhalb der Organe auszuwerten.

Einschlusskriterien für die endgültige Auswertung der Langzeitnebenwirkungen in Bezug auf Dosis-Volumenverteilung der Glandula Parotis sind:

- (1) histologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom der Kopf - Hals - Region
- (2) kurativer operativer Ansatz und
- (3) Durchführung einer postoperativen Bestrahlung
- (4) Vorliegen und Auswertbarkeit der Bestrahlungsdaten in der Helax – TMS[®]-Software
- (5) Vorliegen von Nachsorgedaten (Sialometrie, Fragebogen, klinische Scores)

4.1.2. Charakteristik des untersuchten Patientengutes

Erfasst wurden zunächst die 147 Patienten mit histologisch gesichertem Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region, die im Zeitraum von 01.01.1996 - 31.12.2002 mit kurativem Ansatz postoperativ bestrahlt wurden.

Darunter befanden sich 18 Frauen (12,2%) und 129 Männer (87,8%) im Alter von 35 bis 77 Jahren (median 56 Jahre, Mittelwert 55,51 Jahre).

Von diesen 147 Patienten sind bis 2006 81 Patienten verstorben, dies entspricht einer 5-Jahresüberlebensrate von 51,1%.

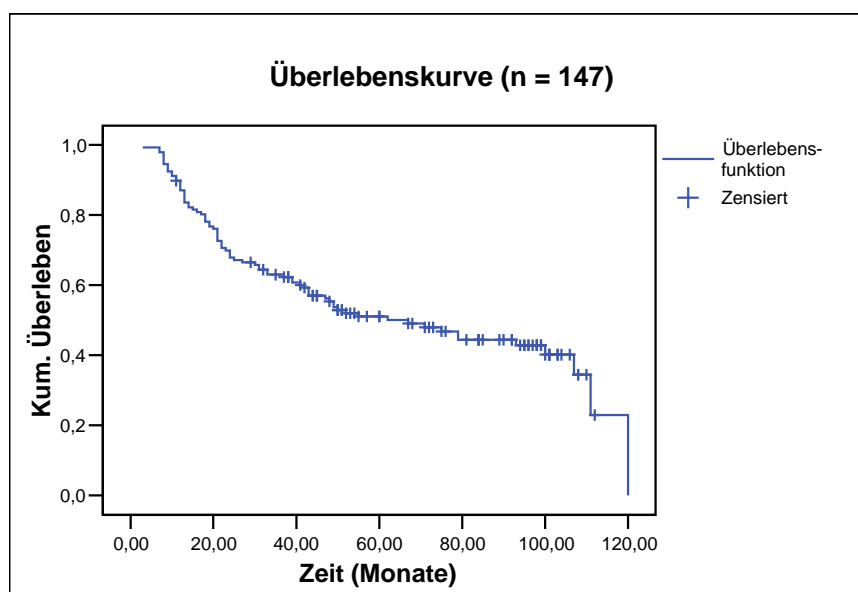


Abb. 4) Kaplan – Meier - Überlebenskurve der von 1996 - 2002 bestrahlten Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf - Hals - Region

Von diesen 147 Patienten konnten mit den oben beschriebenen Einschlusskriterien 57 Patienten in die endgültige Auswertung einbezogen werden.

Die anderen 90 Patienten wurden aus folgenden Gründen ausgeschlossen:

- (1) 81 verstorben (davon bei 2 keine Langzeit-Nebenwirkungen erfassbar)
- (2) 1 nicht zur Erfassung der Nachsorgedaten erreichbar
- (3) für 8 kein Bestrahlungsplan auswertbar, weil dieser nicht aus dem Archiv in die Helax[®]-Software zurückzuladen war (5 Patienten), die Plandaten in digitaler Form infolge Fehler beim Speichervorgang verloren gegangen waren (2 Patienten) oder bei der Bestrahlung kein Planungs-CT erfolgte (1 Patient)

4.1.2.1. Alters- und Geschlechterverteilung

Unter den 57 ausgewerteten Patienten befanden sich 45 Männer (78,9%) und 12 Frauen (21,1%). Die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose stellt Abbildung 5 dar. Das Alter lag zwischen 36 und 73 Jahren (median 56,5 Jahre, Mittelwert 55,45 Jahre).

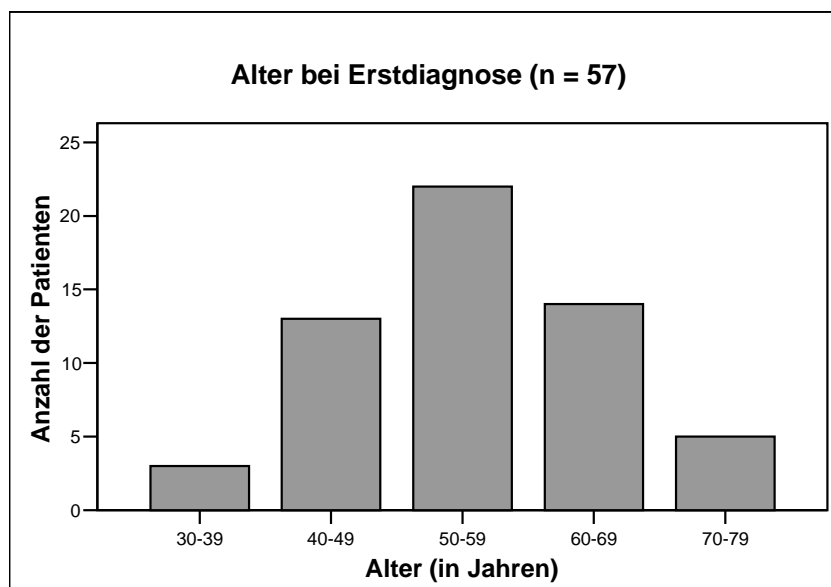


Abb. 5) Altersverteilung des untersuchten Patientengutes (n= 57)

4.1.2.2. Tumorverteilung

Aus den Patientenakten wurde die Lokalisation des Primärtumors ermittelt. Hierbei wurden die einzelnen Etagen des Pharynx (Naso-, Oro- und Hypopharynx) erfasst, ebenso wie die Manifestation im Larynx. Weiterhin wurden Tumoren der Mundhöhle bzw. Lippen sowie der Nase bzw. Nasennebenhöhle einzeln aufgeschlüsselt. Abbildung 6 stellt die Tumorverteilung graphisch dar.

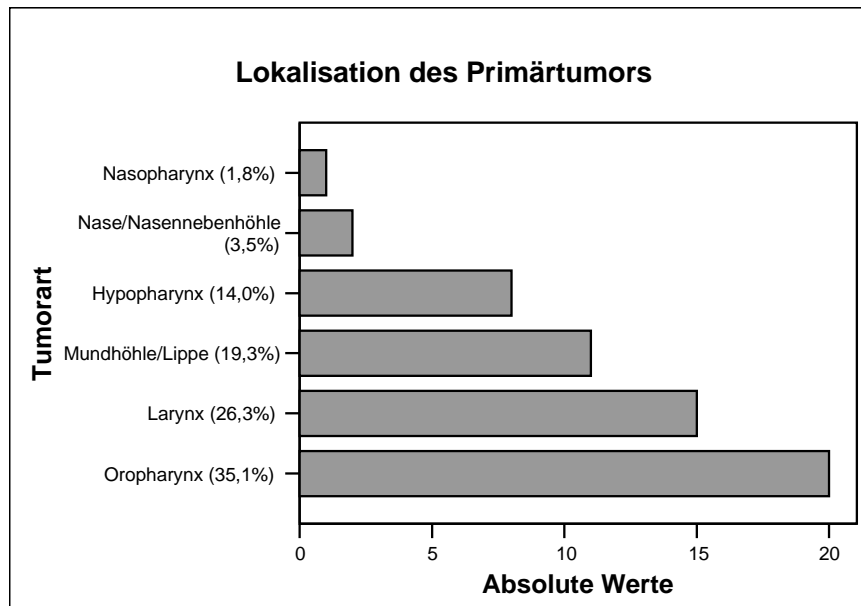


Abb. 6) Tumorverteilung des untersuchten Patientengutes (n= 57)

Bei 27 Patienten befand sich der Primärtumor linksseitig, ebenfalls 27 Patienten hatten einen rechtsseitigen Tumor und bei 3 Patienten war ein beidseitiger Befall zu verzeichnen. Bei diesen 3 Patienten war aus den Akten nicht mehr zu erschließen, auf welcher Seite die Tumormanifestation begonnen hat.

4.1.2.3. Klinische Symptome bei Aufnahme

Die Mehrzahl der Symptome, welche die in der Untersuchung eingeschlossenen Patienten (n=57) zur Vorstellung beim Arzt bewegten, waren Dysphagie (n=23), Schwellung (n=18) und Schmerzen (n=16).

Bei 14 Patienten leiteten Heiserkeit oder Sprachstörungen die weitere Diagnostik ein. Das Auftreten einer Wunde bzw. Blutung (n=13), von Gewichtsverlust (n=6) und Atemproblemen/Luftnot (n=6) wurde neben Husten (n=3) ebenfalls genannt.

Weitere vereinzelt jeweils einmal genannte Beschwerden waren Fremdkörpergefühl, Kiefersperre und Leukoplakie. Abbildung 7 stellt die Verteilung graphisch dar.

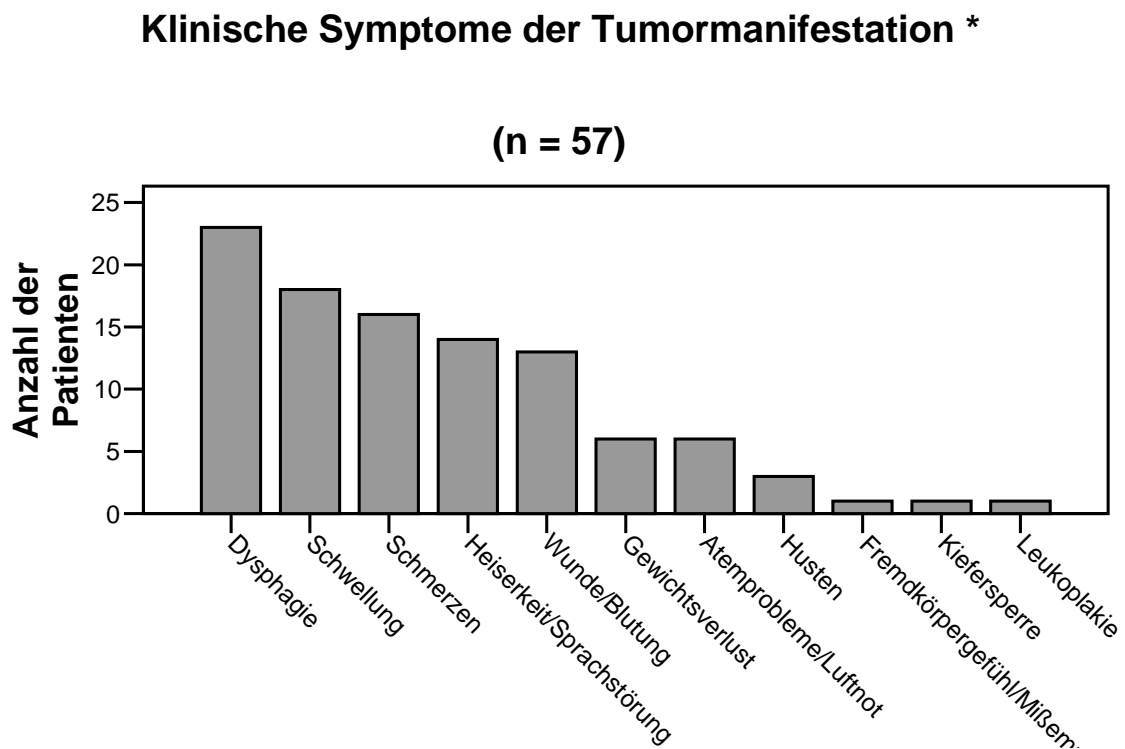


Abb. 7) Klinische Symptome bei Aufnahme (*Mehrfachnennung möglich)

4.1.2.4. Bestrahlung

Alle Patienten erhielten eine postoperative Bestrahlung mit kurativem Ansatz. Die verabreichte Dosis am Primärtumorbett reichte von 46 bis 66 Gy (median 60 Gy), wobei 40% der Patienten mit einer Dosis von 60 Gy bestrahlt wurden. Die befallenen Lymphknotenregionen wurden mit einer Dosis von 0 bis 64 Gy (median 50 Gy) bestrahlt, die übrigen adjuvant bestrahlten Lymphabflussregionen mit 0 bis 60 Gy (median 50 Gy). Die Bestrahlung erfolgte an 5 Tagen in der Woche mit einer täglichen Einzeldosis von 2 Gy.

Die verwendeten Strahlenenergien betrugen größtenteils 6 MeV (n=43). Weitere verwendete Energien waren 15 MeV (n=10) und Telecobalt-Gammastrahlung (n=4).

Eine Therapiepause wurde von 2 Patienten eingelegt. Diese betrug bei einem Patienten 7 Tage (aufgrund starker Hautreaktionen) und bei einem weiteren Patienten 8 Tage (wegen Umbau des Bestrahlungsgerätes). Die Therapie wurde ebenfalls von 2 Patienten vorzeitig abgebrochen, in beiden Fällen nach 58 Gy statt der geplanten 60 Gy.

Den Radioprotektor Amifostin erhielten 4 Patienten simultan zur Bestrahlung, 8 Patienten erhielten eine präoperative Chemotherapie, bei 6 Patienten wurde die Chemotherapie simultan zur Bestrahlung verabreicht. 6 Patienten wurden unilateral bestrahlt, bei weiteren 2 Patienten erfolgte eine atypische beidseitige Bestrahlung (die Gründe hierfür waren retrospektiv aus den Akten nicht mehr eruierbar).

Zur Auswertung der Bestrahlungsdaten wurden das Gesamtvolumen der Parotis (in ml), die Gesamtstrahlendosis (in Gy), Mean und Median der Dosis (jeweils in Gy) sowie die Partialvolumina, welche eine maximale Dosis von 15 Gy bzw. 30 Gy erhalten haben, getrennt nach ipsilateral und kontralateral (bezogen auf die Lokalisation des Primärtumors) aufgeschlüsselt. Bei 3 Patienten lag ein beidseitiger Tumorbefall vor. Da sich die Strahlendosen für ipsi- bzw. kontralateralen Mean und Median in diesen Fällen nur unwesentlich unterscheiden, wurde als ipsilaterale Dosis die jeweils höhere angesehen.

4.2. Methodik

4.2.1. Retrospektiver Teil

4.2.1.1. Erhebung der Patientendaten

Die Patientenakten der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der FSU Jena enthalten detaillierte Therapie- und z.T. Nachsorgedaten. Die sich anschließende Nachsorge wird entweder in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde oder der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie durchgeführt. Dazu erhalten die Patienten regelmäßige Termine. Die Daten aus den nachsorgenden Kliniken wurden mithilfe der Datenbank des Tumorzentrums der Uniklinik Jena und durch Angaben der behandelnden Hausärzte der Patienten vervollständigt.

Dokumentiert wurden die klinischen Symptome, Daten zu Tumor und durchgeführter Bestrahlung sowie der Einsatz von Chemotherapeutika oder eines Radioprotektors. Bezüglich der Bestrahlung wurden die applizierten Dosen (ED, GD Primärtumor/ lokoregionäre Lymphknoten, Therapieabbruch) erfasst, außerdem die Angaben zu Akut- und Langzeittoxizität.

Bei der Erhebung von Daten wurde, falls nur Monat und Jahr bekannt waren, der 1. des Monats festgelegt, wenn nur das Jahr bekannt war wurde 01.01. dieses Jahres festgelegt.

4.2.1.2. Erstellung von Dosis – Volumen - Histogrammen

Für jeden Patienten wurde der archivierte Bestrahlungsplan in die Bestrahlungssoftware Helax – TMS[®] Version 6.1a SP1 2002 zurückgelesen und die (in aller Regel native) Computertomographie, die zur 3D-Bestrahlungsplanung verwendet wurde, aufgerufen. In den entsprechenden Schichten wurde auf beiden Seiten der Umriss der Glandula parotis konturiert und mithilfe der Software ein Dosis -Volumen - Histogramm erstellt.

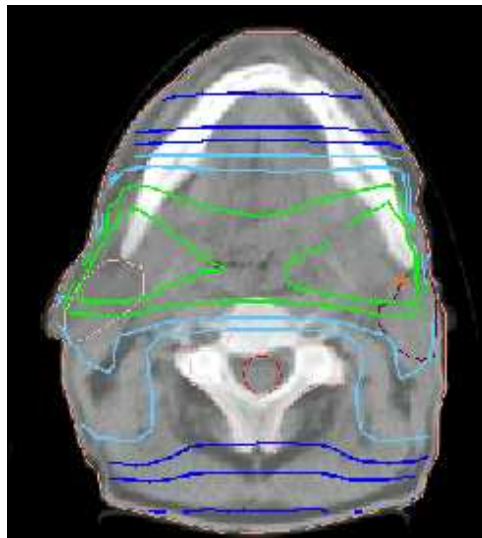


Abb. 8) Darstellung der Bestrahlungsvolumina (rosa bzw. violette Markierung stellen rechte bzw. linke Gl. Parotis dar). Die Konturierung wurde in allen CT-Schichten durchgeführt, in denen die Organe erkennbar waren.

Das DVH lässt Aussagen zur Median-, Mean-, Minimal- und Maximaldosis zu. Aus dem Dosisvolumendiagramm wurden die Partialvolumina für 15 Gy und 30 Gy erfasst. Hierzu wurde für jede Parotis der Volumenanteil in % abgelesen, der mit einer Dosis von weniger als 15 Gy bzw. 30 Gy Absolutdosis im Verlauf der gesamten Strahlentherapie belastet wurde.

4.2.2. Prospektiver Teil

Alle Patienten wurden im Rahmen der Tumornachsorgesprechstunden in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde und der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Jena bezüglich ihrer Bestrahlungsnebenwirkungen klinisch, mit einem Fragebogen zur Lebensqualität (QOL– Fragebogen), sowie der Sialometrie untersucht.

Die klinische Evaluation bzw. die Durchführung der Sialometrie erfolgte im Zeitraum von November 2004 – September 2006, der Abstand der Untersuchung zur Bestrahlung betrug mindestens 26 und maximal 105 Monate (median 69 Monate, Mittelwert 68,68 Monate). Untersuchung und Befragung der Patienten bezogen sich somit nur auf die chronischen Nebenwirkungen. Um subjektive Einflüsse möglichst zu vermeiden, wurden die Patienten ausschließlich von der Autorin beurteilt und befragt.

4.2.2.1. RTOG – Xerostomiescore

Die Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) hat einen Score entwickelt, mit dessen Kriterien die Xerostomie in Schweregrade eingeteilt werden kann.

Tab. 2) Semiquantitativer Xerostomie-Score der RTOG

Toxizität / Grad	0	1 = „gering“ / „leicht“	2 = „mäßige“ / „deutlich“	3 = „stark“ / „ausgeprägt“	4 = „lebensbedrohlich“
Speicheldrüsen (RTOG)	Keine	Geringe Mundtrockenheit oder Geschmacksstörung; zäher Speichel, normale Kost möglich	Mäßige Mundtrockenheit oder Geschmacksstörung, Speichel sehr zäh; feste bis breiige Nahrung möglich	Komplette Mundtrockenheit, kompletter Geschmacksverlust; flüssige Nahrung nötig	Akute Nekrose, tiefe Ulzera; parenterale Ernährung / PEG

Die Einteilung erfolgte nach klinischer Einschätzung durch den Untersucher und Angaben des Patienten zu Nahrungsaufnahme, Geschmacksstörung und Beschwerdesymptomatik. Wenn die verschiedenen Parameter in unterschiedlichem Schweregrad ausgeprägt waren, wurde die jeweils schwerste Form erfasst.

4.2.2.2. Befragung nach QOL-Fragebogen

Einen wichtigen Teil der Toxizitätsanalyse stellt das Einschätzen der subjektiven Beschwerden dar. Dazu wurden die Patienten um das Ausfüllen eines Quality - of - Life - Fragebogens (siehe Anhang 9.1.) gebeten. Dieser wurde in Anlehnung an in der Literatur verwendete Fragebögen aus vier einfachen Fragen zu Problemen beim Sprechen, Nahrungsaufnahme, Schlafen und Flüssigkeitsbedarf entwickelt. Die Patienten sollten die Fragen mit einer Abstufung ihres Beschwerdegrades von 1 (keine Beschwerden) bis 4 (extreme Beschwerden) beantworten. Der hierbei erfragte Grad der aktuellen subjektiven

Xerostomie nach Bestrahlung bezog sich ausschließlich auf die chronische Xerostomie, da die Bestrahlung bei jedem Patienten mindestens 26 Monaten (im Mittel 68,68 Monate) zurück lag.

Deshalb konnten auch keine exakten Vergleichswerte zum Zustand vor der Bestrahlung erhoben werden.

4.2.2.3. Klinische Beurteilung des Ausprägungsgrades der Xerostomie

In dieser Studie wurde für die klinische Beurteilung des Schweregrades ein Score verwendet, den Seegenschmiedt und Sauer 1993 vorstellten. Er dient der organspezifischen Einteilung von strahlenbedingten akuten und chronischen Nebenwirkungen, entspricht vom Aufbau der vierteiligen Klassifizierung von WHO und UICC und ist auch mit der Einteilung von RTOG und EORTC kompatibel (Seegenschmiedt und Sauer 1993).

Graduierung des klinischen Befundes der chronischen Strahlenreaktion:

- 1 = leicht reduzierte Schleimsekretion, leichte Trockenheit, leichte Atrophie
- 2 = deutlich reduzierte Schleimsekretion, Trockenheit, Atrophie mit Teleangiektasien
- 3 = kompletter Verlust der Schleimsekretion, völlige Trockenheit, massive Atrophie mit ausgeprägten Teleangiektasien
- 4 = ausgedehnte konfluierende Nekrosen, tiefe Ulzerationen; massive Blutung

Grad 3 und 4 benötigen als Therapie eine permanente analgetische und antibiotische Behandlung.

4.2.2.4. Messung der Speicheldrüsenfunktion in Ruhe und unter Stimulation

Die Sialometrie ist objektives Verfahren zur Messung des Speichelflusses und zum Nachweis einer Hyposalivation oder Xerostomie. Eine Einteilung in Referenzbereiche ist sinnvoll, um den normalen Speichelfluss von vermindertem bzw. erhöhtem abzugrenzen. Es wurden die Referenzbereiche von Stratmann und Mokrys übernommen (Stratmann und Mokrys 2000).

Tab. 3) Referenzbereiche der produzierten Speichelmenge

Ruhespeichel	
Hypersalivation	> 1 ml/min
Normosalivation	0.25 – 1 ml/min
Hyposalivation	0.1 – 0.25 ml/min
Xerostomie	< 0.1 ml/min
stimulierter Speichel	
Hypersalivation	>3.5 ml/min
Normosalivation	1 – 3.5 ml/min
Hyposalivation	0.5 – 1 ml/min
Xerostomie	< 0.5 ml/min

Aufgrund verschiedener Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Tageszeitpunkt, psychische Faktoren, Hydratationszustand und Volumen der Speicheldrüsen etc. findet sich eine starke inter- und intraindividuelle Abweichung der Flussraten. Deshalb sollte die Sialometrie unter standardisierten Bedingungen durchgeführt werden um reproduzierbare Werte zu erhalten.

Wichtig ist, dass der Patient nicht dehydriert ist, also ausreichend Flüssigkeit am Tag der Untersuchung zu sich genommen hat, außerdem sollte er nicht unmittelbar vor der Durchführung gegessen oder geraucht haben.

Aufgrund von tageszeitlichen Schwankungen der Speichelproduktion sollte die Messung möglichst zwischen 9 und 11 Uhr vormittags erfolgen (Stratmann und Mokrys 2000). Sie wird im Sitzen mit leicht vornübergebeugtem Kopf durchgeführt, um stimulierende Mundbewegungen zu vermeiden soll der Patient nicht sprechen. Während der Messung befindet sich der Patient allein im Zimmer, um Störfaktoren möglichst auszuschalten.

Der in dieser Zeit produzierte Speichel wird nicht hinuntergeschluckt, sondern von dem Patienten in einem Gefäß gesammelt. Dazu wurde eine 2 ml Spritze verwendet (Skalierung 0,1ml), aus der der grüne Stöpsel entfernt und welche am unteren Ende mit einem Stopfen verschlossen wurde. Dort sollte der Patient den Speichel hineinspucken. Der Ruhespeichel wurde über einen Zeitraum von 10 Minuten gesammelt und das Röhrchen dann stehengelassen, bis sich die kleinen Bläschen im Speichel abgesetzt hatten, diese Menge wurde abgelesen.

Zur Messung des stimulierten Speichels wurden dem Patienten mit einer Pipette 3 Tropfen Zitronensaft auf die Zunge geträufelt, diesen sollte er im Mund verteilen, danach herunterschlucken und dann den Speichel sammeln. Da der stimulierte Speichelfluss im Gegensatz zum unstimulierten zeitabhängig ist, erfolgte hier die Messung über 4 Minuten. Die Messwerte werden in ml/min angegeben.

4.2.3. Statistische Methoden

Die Verwendung der in dieser Arbeit beschriebenen Verfahren und Tests erfolgte nach Betreuung und Absprache mit dem Institut für Klinische Statistik, Informatik und Dokumentation der Friedrich - Schiller - Universität Jena.

Die erhobenen Daten wurden zunächst in einer Excel `97 Tabelle erfasst, außerdem wurden Datumsdifferenzen, wie z.B. Alter bei Erstdiagnose, mit Excel berechnet. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS 12.0.1. Zur Feststellung von signifikanten Unterschieden zwischen Gruppen wurde für nicht gemessene Werte (z.B. RTOG - Score, Einzelantworten auf QOL - Fragebogen) der χ^2 -Test verwendet. Dieser Test prüft für kategoriale Merkmale, ob die beobachtete Verteilung der vorgegebenen Verteilung entspricht. In der erstellten Kreuztabelle sind außerdem die korrigierten Residuen ersichtlich, die besagen ob ein Wert in einer Gruppe besonders häufig ($>1,96$ korrigierte Residuen) oder besonders selten ($<-1,96$ korrigierte Residuen) auftrat. Ein Unterschied wurde als signifikant angesehen, wenn $p < 0,05$ und als hochsignifikant betrachtet wenn $p < 0,01$.

Zum Auswerten von Unterschieden zwischen verschiedenen Patientengruppen bei Messwerten wurden der Kruskal - Wallis -Test (bei mehr als zwei Parametern) und der Test

nach Mann - Whitney (bei zwei Parametern) verwendet. Zeigte sich mit dem Kruskal - Wallis - Test ein signifikanter Unterschied zwischen den 3 Gruppen, so wurde für jede Zweierkombination dieser Gruppen der Test nach Mann - Whitney durchgeführt, um zu ermitteln, zwischen welchen Gruppen genau der Unterschied besteht. Diese beiden Tests prüfen die Abhängigkeit von nichtnormalverteilten Variablen bei zwei (U-Test nach Mann und Whitney) oder mehr als zwei unabhängigen Stichproben.

Zur Überprüfung von Korrelationen zwischen nichtnormalverteilten Messwerten wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Dafür gilt für $|k| < 0,3$ ein schwacher Zusammenhang, für $|k| = 0,3 - 0,7$ ein mittelstarker und bei $|k| > 0,7$ ein starker Zusammenhang.

Die gewonnenen Ergebnisse wurden mit SPSS 12.0.1. anhand von Häufigkeitsdiagrammen und Boxplots dargestellt. Die Boxen werden dabei vom ersten und dritten Quartil (25. Perzentile und 75. Perzentile) begrenzt, die Linie stellt den Median dar. Weiterhin werden der kleinste und größte Wert markiert, sofern sie keine Ausreißer sind. Extremwerte, die um mehr als drei Kastenlängen außerhalb liegen werden im Boxplot mit einem Stern markiert, Werte, die um mehr als anderthalb Kastenlängen außerhalb liegen, werden mit einem Kreis gekennzeichnet.

Die Erstellung des Literaturverzeichnisses erfolgte unter Verwendung des Referenzprogramms EndNote 6.0.2.

5. Ergebnisse

5.1. Ergebnisse der Dosis – Volumen – Histogramme

Die Volumina der beiden Parotiden unterschieden sich nicht wesentlich am untersuchten Patientengut, die ipsilaterale Parotis hat einen Mittelwert von 25,47 ml, das Volumen der kontralateral gelegenen beträgt 24,54 ml. Die Gesamtvolumina reichen von 11 bis 92 ml mit einem Mittelwert 50,02 ml. Tabelle 4 fasst die berechneten Werte zusammen.

Tab. 4) Auswertung der gemessenen Parotisivolumina

n = 57		Gesamtvolu- men der ipsilateralen Parotis (ml)	Gesamtvolu- men der kontralateralen Parotis (ml)	Gesamtvolu- men beider Parotiden (ml)
Mean		25,47	24,54	50,02
Median		26,00	23,00	50,00
Minimum		5	4	11
Maximum		44	48	92
Perzentile	25	21,00	19,00	39,50
	50	26,00	23,00	50,00
	75	31,00	28,50	62,00

Kopf - Hals - Tumoren treten je nach Art in unterschiedlichem Abstand zu den Ohrspeicheldrüsen auf. Um zu untersuchen, ob die unterschiedliche Lokalisation und damit eventuell unterschiedliche Bestrahlungsfelder einen Einfluss auf die Parotisdosen haben, werden zur Auswertung der DVH bei verschiedenen Tumoren die einzelnen Lokalisationen nach Etagenhöhe in 3 Gruppen zusammengefasst. Man unterscheidet zwischen Tumoren auf Höhe des Nasopharynx (Nasopharynx, Nase/NNH), auf Höhe des Oropharynx (Oropharynx, Lippe/Mundhöhle) und nach Larynx- bzw. Hypopharynx-tumoren.

Ausgewertet wurden die Gesamtdosis am Primärtumor, jeweils für die ipsi- und kontralaterale Seite Mean und Median der Parotisdosis und das Volumen welches < 15 Gy bzw. 30 Gy bestrahlt wurde. Große Partialvolumina <15 Gy bzw. <30 Gy bedeuten hierbei im Vergleich schonendere Bestrahlung der Glandula parotis.

Um einen Bestrahlungsparameter für die gesamte Strahlendosis an beiden Parotiden zu erhalten (ipsi- und kontralateral), wurde in Anlehnung an andere Studien (Kuhnt et al. 2005) die gemittelte Gesamtparotisdosis definiert:

$$D_{\text{mean}} = \text{Mean ipsilaterale Parotis} + \text{Mean kontralaterale Parotis}$$

2

Diese Berechnung ist möglich, weil sich die beiden Parotisivolumina (links und rechts) nicht wesentlich unterscheiden. Da 8 Patienten atypisch bestrahlt wurden (6 unilateral, 2 atypisch bilateral) und unterschiedliche Dosisverteilungen somit eventuell nicht auf die unterschiedliche Tumorlokalisation sondern die atypische Bestrahlung zurückzuführen wäre, bezieht sich die Auswertung der DVH bei verschiedenen Primärtumoren nur auf die 49 konventionell bestrahlten Patienten.

Tabelle 5 stellt für die jeweiligen Tumoretagen die den jeweils niedrigsten und höchsten Wert, Mittelwert und die 3 Quartile für verschiedene Strahlendosen dar.

Tab. 5) Auswertung der DVH nach Tumorlokalisation (n=49)

		GD Primär- tumor (Gy)	Mean ipsilate- rale PD (Gy)	ipsilate- ral: Vol.(%) < 15Gy	ipsilate- ral: Vol.(%) < 30 Gy	Mean kontra- laterale PD(Gy)	kontra- lateral: Vol.(%) < 15Gy	kontra- lateral: Vol.(%) < 30Gy	D_{mean} (Gy)
Naso- pha- rynx- höhe (n=2)	Min.	60,00	29,10	0,00	0,00	20,90	0,00	0,00	25,40
	Max.	60,00	54,40	54,00	54,00	56,80	32,00	84,00	56,80
	Mean	60,00	41,75	7,00	27,00	38,85	16,00	42,00	41,10
	1.Quart.	60,00	29,10	0,00	0,00	20,90	0,00	0,00	25,40
	2.Quart.	60,00	41,70	7,00	27,00	38,85	16,00	42,00	41,10
	3.Quart.	60,00	54,40	14,00	54,00	56,80	32,00	84,00	56,80
Oro- pha- rynx- höhe (n=25)	Min.	56,00	32,30	0,00	0,00	33,40	0,00	0,00	35,10
	Max.	66,00	60,80	5,00	35,00	60,30	3,00	25,00	53,96
	Mean	60,48	52,20	0,44	4,68	52,64	0,16	2,28	53,96
	1.Quart.	60,00	48,40	0,00	0,00	49,55	0,00	0,00	50,55
	2.Quart.	60,00	52,90	0,00	0,00	53,90	0,00	0,00	54,90
	3.Quart.	60,00	58,15	0,00	6,00	56,80	0,00	2,00	58,40
Larynx/ Hypo- pha- rynx- höhe (n=22)	Min.	46,00	31,10	0,00	0,00	29,20	0,00	0,00	31,15
	Max.	66,00	53,70	20,00	45,00	52,00	25,00	40,00	53,25
	Mean	61,09	43,66	2,45	11,14	44,03	2,09	9,95	44,94
	1.Quart.	60,00	39,15	0,00	0,75	40,10	0,00	0,00	42,16
	2.Quart.	60,00	45,15	0,00	5,00	44,80	0,00	7,00	46,30
	3.Quart.	64,00	47,08	3,00	20,75	47,83	2,00	16,50	48,66

Der Median der Primärtumordosis betrug bei allen drei Tumorgruppen 60 Gy, mit einem Mittelwert von 60 bis 61,09 Gy. Die Tumoren auf Oropharynxebene erhielten sowohl in der ipsilateralen als auch in der kontralateralen (und damit auch für D_{mean}) die höchsten PD, die niedrigsten Dosen wurden bei Patienten mit Tumoren des Nasopharynx oder der Nase/NNH gemessen. Diese Dosisverteilung zeigt sich auch für die ipsi- und kontralateralen Partialvolumina, bei Patienten mit Tumoren auf Nasopharynxhöhe wurden vergleichsweise größere Parotisvolumina mit einer niedrigen Dosis bestrahlt als bei Patienten mit Hypopharynx- oder Larynxkarzinom. Patienten mit Tumoren des Oropharynx bzw. der Mundhöhle/Lippe wurden die geringsten mit niedriger Dosis bestrahlten Partialvolumina gemessen.

Statistisch signifikante Unterschiede für die Dosisverteilung bei verschiedenen Tumorlokalisationen fanden sich allerdings nur für die Partialvolumina < 30 Gy, für das ipsilaterale betrug $p = 0,049$, für das kontralaterale $p = 0,014$. Die Analyse der ipsi- und kontralateralen PD sowie von D_{mean} zeigte hochsignifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ($p < 0,001$).

Mit dem Test nach Mann - Whitney konnte nachgewiesen werden, dass diese Unterschiede zwischen Oropharynxetage und Larynx/Hypopharynxkarzinomen lagen. Die ipsi- und kontralateralen Parotiden erhalten also bei der Bestrahlung von Oropharynx- bzw. Lippen-/Mundhöhlenkarzinomen eine hochsignifikant höhere Dosis als bei Patienten mit Hypopharynx- oder Larynxkarzinomen ($p < 0,001$). Außerdem wurde bei Oropharynx- bzw. Lippen-/Mundhöhlenkarzinomen ein signifikant geringeres Partialvolumen mit einer niedrigeren Dosis (< 30 Gy) bestrahlt (ipsilateral $p = 0,014$, kontralateral $p = 0,004$).

Für die Untersuchung von Zusammenhängen zwischen applizierter Parotisdosis und der Xerostomie (eingeschätzt nach verschiedenen Messmethoden) wurden die Patienten nach der gemessenen Gesamtparotisdosis D_{mean} in 3 Gruppen unterteilt.

Für D_{mean} reichen die Werte von 5,30 bis 59,65 Gy (median 47,35, Mittelwert 44,38 Gy). Das 1. Quartil (25. Perzentile) liegt bei 39,33 Gy das 3. Quartil (75. Perzentile) bei 53,08 Gy. Zur Auswertung wurden deshalb die 57 untersuchten Patienten gemäß D_{mean} in 3 Gruppen unterteilt:

- (1) niedrige D_{mean} : < 36,00 Gy (n = 10)
 (2) mittlere D_{mean} : 36,00- 49,99 Gy (n = 26)
 (3) hohe D_{mean} : > 50,00 Gy (n = 21)

Tabelle 6 zeigt die jeweiligen Dosen für diese 3 Gruppen.

Tab. 6) Auswertung der DVH nach Parotisdosis

		GD	Mean	ipsilat.	ipsilat.	Mean	kontra-	kontra-	
		Primär- tumor (Gy)	Mean ipsilat. PD (Gy)	Vol.(%) < 15Gy	Vol.(%) < 30 Gy	kontra- lat. PD (Gy)	lat. Vol.(%) < 15Gy	lat. Vol.(%) < 30Gy	D_{mean} (Gy)
niedrige Dosis (n=10)	Min.	56,00	0,60	0,00	16,00	3,00	0,00	25,00	5,30
	Max.	64,00	46,40	100,00	100,00	33,40	100,00	100,00	32,85
	Mean	60,00	26,51	33,50	54,20	18,09	50,20	78,35	22,30
	1.Quart.	60,00	17,23	3,75	30,75	5,30	18,00	43,75	18,33
	2.Quart.	60,00	30,10	20,50	49,50	19,25	38,50	96,25	23,55
	3.Quart.	60,00	38,00	58,75	77,50	29,58	98,00	99,25	28,16
mittlere Dosis (n=26)	Min.	58,00	36,30	0,00	0,00	19,80	0,00	0,00	36,80
	Max.	66,00	58,30	9,00	31,00	52,80	17,00	100,00	49,80
	Mean	61,00	44,49	1,54	10,19	44,32	1,46	11,35	44,41
	1.Quart.	60,00	40,10	0,00	1,00	41,03	0,00	0,00	40,28
	2.Quart.	60,00	45,45	0,00	9,00	45,70	0,00	6,00	45,40
	3.Quart.	61,00	47,08	2,25	17,75	48,08	0,50	13,75	47,55
hohe Dosis (n=21)	Min.	46,00	48,90	0,00	0,00	46,70	0,00	0,00	50,10
	Max.	66,00	60,80	0,00	9,00	60,30	1,00	13,00	59,65
	Mean	60,29	55,15	0,00	0,81	54,58	0,05	0,76	54,87
	1.Quart.	60,00	52,40	0,00	0,00	51,65	0,00	0,00	52,30
	2.Quart.	60,00	55,00	0,00	0,00	55,90	0,00	0,00	54,65
	3.Quart.	62,00	58,80	0,00	0,50	56,90	0,00	0,00	57,25

Da die Einteilung nach Parotisdosis erfolgte, zeigen sich schon in der tabellarischen Darstellung die unterschiedlichen Dosen für Mittelwert der ipsi-, kontralateralen und Gesamtparotisdosis (D_{mean}). Mit dem Kruskal – Wallis – Test konnte dies bestätigt werden (Gruppenunterschiede mit $p < 0,001$ hochsignifikant). Auch für die anderen dargestellten

Parameter, ausgenommen der GD am Primärtumor mit $p = 0,661$, fanden sich hochsignifikante Unterschiede (jeweils $p < 0,001$). Dies ist auch in der Tabelle 6 ersichtlich, mit steigender Gruppe (und damit höhere PD) sinkt die Größe der Partialvolumina, welche mit einer geringen Dosis (15 Gy bzw. 30 Gy) bestrahlt wurden.

5.2. Auswertung der Toxizitätsangaben in den Krankenakten

5.2.1. In den Krankenakten beschriebene Akuttoxizität

Bei der Auswertung der Krankenakten wurde auch die dort dokumentierte Akut- und Langzeittoxizität erfasst, für diese wurde nach RTOG der Schweregrad von 1 bis 4 angegeben. Nachsorgedaten bezüglich der Akuttoxizität lagen für alle 57 Patienten vor.

Bei allen Patienten ($n=57$) traten als Akutnebenwirkung der Bestrahlung Hautreaktionen und eine akute Mucositis der Mund- und Pharynxschleimhaut auf. Unter Dysphagie litten 28 Patienten, weiterhin traten Geschmacksstörungen ($n=25$) und Xerostomie ($n=23$) auf. Weitere genannte Bestrahlungsnebenwirkungen waren Gewichtsabnahme ($n=6$), Heiserkeit ($n=5$) und Schmerzen ($n=2$). Abbildung 9 stellt das Auftreten der genannten Beschwerden graphisch dar.

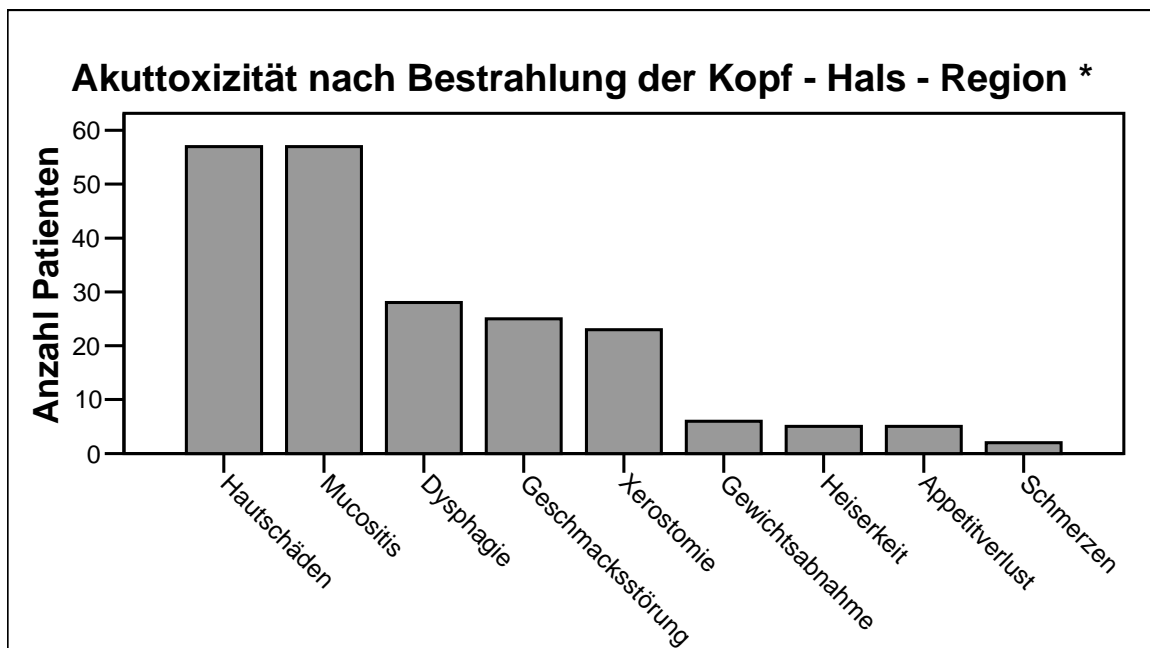


Abb. 9) Akuttoxizität nach postoperativer kurativer Bestrahlung der Kopf - Hals - Region (*Mehrfachnennung möglich)

Gemäß RTOG wurde bei der Beurteilung der Langzeitnebenwirkungen vom behandelnden Arzt eine Abstufung nach Schweregrad vorgenommen. Tabelle 7 zeigt die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Schweregrade für die jeweiligen Beschwerden.

Tab. 7) Auswertung der Akuttoxizität nach Schweregrad

	Grad 0 keine	Grad 1 leicht	Grad 2 mäßig	Grad 3 schwer	Grad 4 lebensbe- drohlich
Hautschäden	0	34	14	9	0
Mucositis	0	20	22	15	0
Dysphagie	29	15	8	5	0
Geschmacksstörung	32	5	8	12	0
Xerostomie	34	12	10	1	0
Gewichtsabnahme	51	4	2	0	0
Heiserkeit	52	4	1	0	0
Appetitverlust	52	3	2	0	0
Schmerzen	55	2	0	0	0

Mucositis und Xerostomie stellten die häufigsten Nebenwirkungen dar, sie traten bei allen 57 Patienten auf. Aus der Tabelle ist eine Häufung im leicht- bis mittelgradigen Beschwerdebereich ersichtlich, lebensbedrohliche Symptome traten nicht auf.

Mucositis und Xerostomie gehören in Ätiologie und Pathogenese eng zusammen. Eine Unterteilung der Beschwerden nach Schweregrad zeigt Abbildung 10. Die bei allen 57 Patienten aufgetretene akute Mucositis war in 20 Fällen leicht, in 22 mäßiggradig sowie in 15 Fällen schwer. Unter leichter Xerostomie litten 12 Patienten, unter mäßigen Beschwerden 10, über schwere Mundtrockenheit klagte lediglich ein Patient.

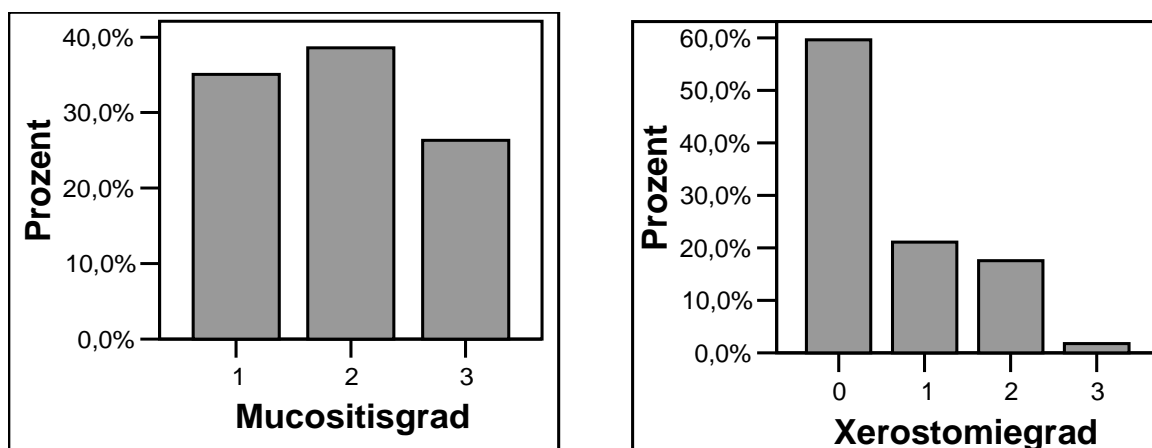


Abb. 10) graphische Darstellung des akuten Mucositis- und Xerostomiegrades

5.2.2. In den Krankenakten beschriebene Langzeittoxizität

Abb.11 stellt die aus den Krankenakten erfasste Langzeittoxizität dar. Da von einem Patienten keine Angaben in den Akten gemacht wurden, bezieht sich diese Auswertung auf n=56 Patienten.

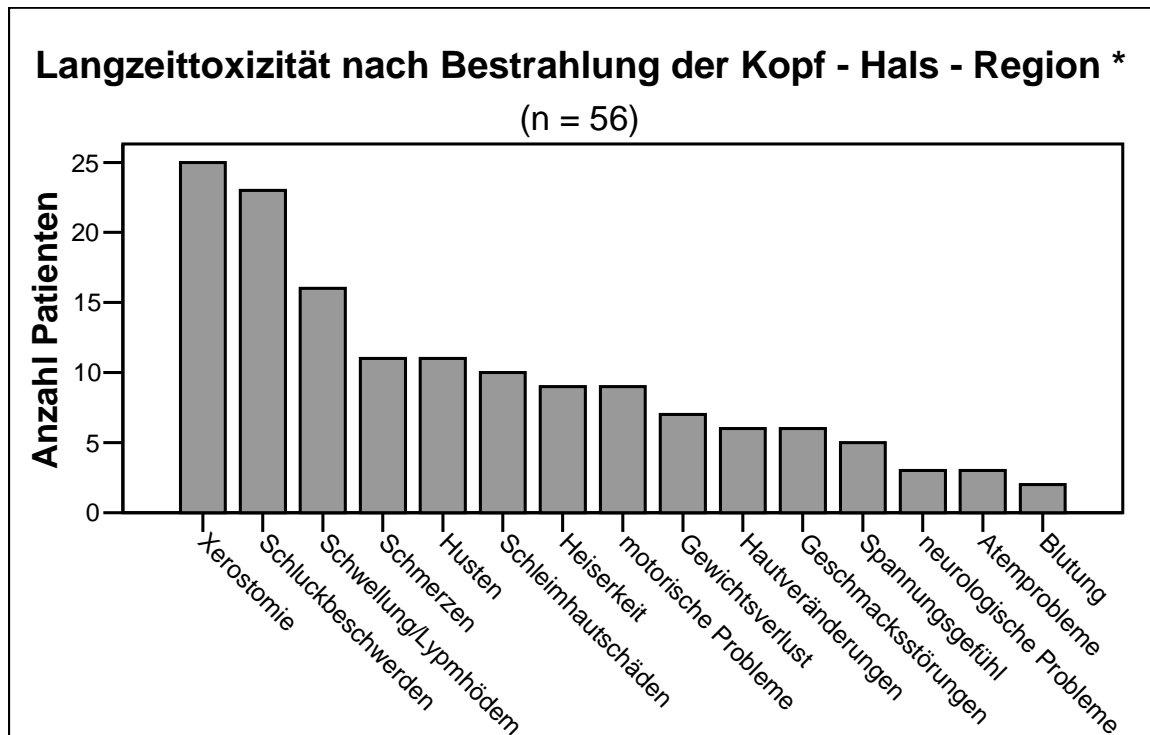


Abb. 11) Langzeittoxizität nach postoperativer kurativer Bestrahlung der Kopf - Hals - Region
(*Mehrfachnennung möglich)

Zu den häufigsten Langzeitnebenwirkungen zählen neben chronischer Xerostomie (n=25) Schluckbeschwerden (n=23), Schwellung bzw. Lymphödem (n=16) und Schmerzen (n=11). Unter Husten litten 11 Patienten, Schleimhautschäden im Rahmen einer chronischen Mucositis traten bei 10 Patienten auf, Heiserkeit und motorische Probleme bei jeweils 9 sowie Gewichtsverlust bei 7 Patienten. Hautveränderungen und Geschmacksstörungen waren jeweils bei 6 Patienten festzustellen, ein Spannungsgefühl trat bei 5 Patienten auf.

Als weitere Nebenwirkungen wurden von jeweils 3 Patienten neurologische Störungen und Atemprobleme genannt sowie eine Blutung von 2 Patienten. Eine Einteilung der Beschwerden nach Schweregrad (nach RTOG) zeigt Tabelle 8.

Tab. 8) Auswertung der Langzeittoxizität nach Schweregrad

Beschwerdegrad	Grad 0 keine	Grad 1 leicht	Grad 2 mäßig	Grad 3 schwer	Grad 4 lebens- bedrohlich
Xerostomie	31	1	10	12	2
Schluckbeschwerden	33	2	11	10	0
Schwellung/Lymphödem	40	2	8	4	2
Schmerzen	45	3	6	2	0
Husten	45	4	5	2	0
Schleimhautschäden	46	2	3	5	0
Heiserkeit	47	2	3	4	0
motorische Probleme	47	8	0	1	0
Gewichtsverlust	49	5	2	0	0
Hautveränderungen	50	3	3	0	0
Geschmacksstörungen	50	0	4	2	0
Spannungsgefühl	51	2	1	2	0
neurologische Probleme	53	3	0	0	0
Atemprobleme	53	1	2	0	0
Blutung	54	2	0	0	0

Wie in der Tabelle ersichtlich, hat bei allen untersuchten Patienten Grad 0, also kein Auftreten von Beschwerden, überwogen. Für die aufgetretenen Beschwerden zeigte sich überwiegend eine Häufung im mittelgradigen Bereich der Skala.

Die am häufigsten aufgetretene Langzeitnebenwirkung stellt die chronische Xerostomie dar. Eine Verteilung der Schweregrade (nach RTOG) stellt Abbildung 12 dar.

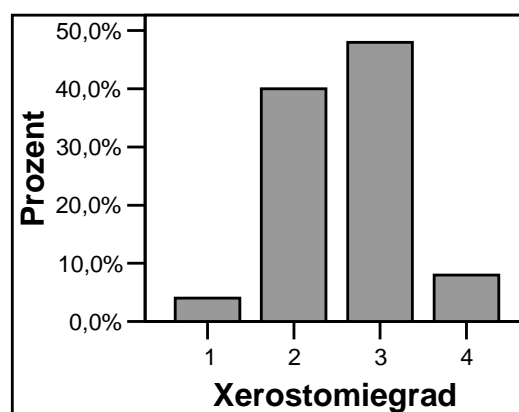


Abb. 12) graphische Darstellung des chronischen Xerostomiegrades

Für die 25 Patienten mit chronischer Xerostomie zeigt die Abbildung eine Häufung im mäßig- bis schwergradigen Bereich. Während bei lediglich einem Patienten eine leichte Xerostomie auftrat, klagten 10 Patienten über eine mäßige und 12 Patienten über eine schwere Mundtrockenheit. Lebensbedrohliche Symptome waren bei 2 Patienten zu verzeichnen.

5.3. Ergebnisse der Xerostomiemessungen

5.3.1. RTOG – Score

Die Einteilung des Xerostomiegrades wurde nach Angaben des Patienten zu Beschwerden, Geschmacksveränderungen und Nahrungsaufnahme gemacht und von 0 (keine Beschwerden) bis 4 (lebensbedrohliche Beschwerden) abgestuft.

Abbildung 13 zeigt den Zusammenhang von Parotisdosis (Dosisgruppen aus Kapitel 5.1.) und dem Ausprägungsgrad der Mundtrockenheit (eingeschätzt nach RTOG).

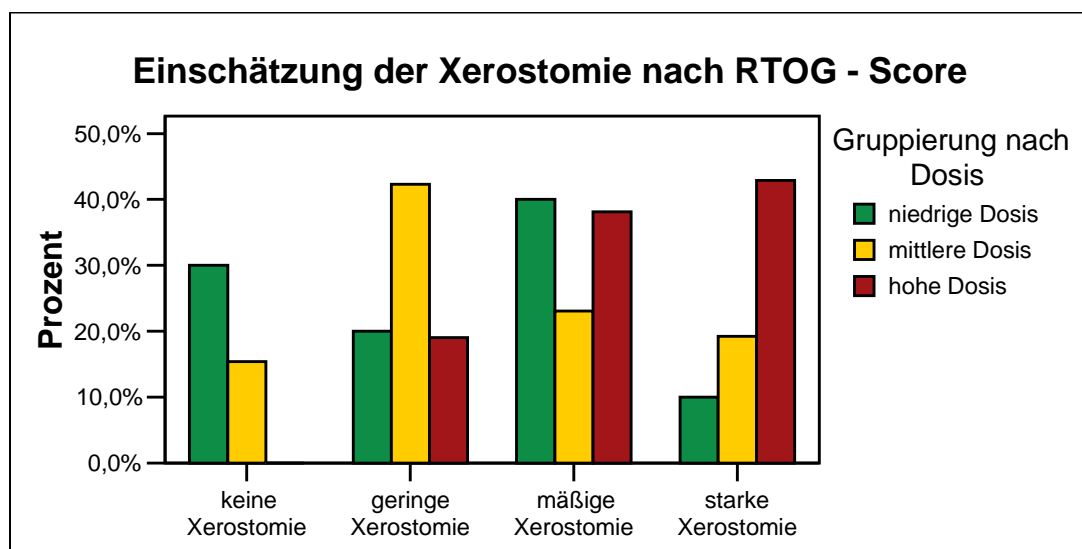


Abb. 13) Einschätzung der chronischen Xerostomie nach RTOG – Score und Anteil der Patienten mit niedriger, mittlerer und hoher Dosis an den Ohrspeicheldrüsen

Bei 7 Patienten lag nach RTOG keine Xerostomie vor, 17 Patienten hatten nur leichte Beschwerden. Unter einer mäßigen Mundtrockenheit litten insgesamt 18 Patienten, starke Beschwerden traten bei 15 Patienten auf. Keiner der insgesamt 57 Patienten litt unter lebensbedrohlichen Beschwerden. Das Diagramm zeigt die Aufteilung nach den einzelnen Dosisgruppen. Für die mittlere Gruppe ist eine Häufung im mittleren Bereich (geringe bis

mäßige Xerostomie) ersichtlich, während bei Patienten mit hoher Parotisdosis eine Häufung im oberen Bereich (mäßige bis starke Xerostomie) zu sehen ist.

Die Berechnung mit dem Exakten Test nach Fisher zeigte, dass sich die 3 Gruppen in Bezug auf die Einschätzung der Xerostomie nach RTOG – Score signifikant unterscheiden ($p=0,044$). Mithilfe der korrigierten Residuen kann untersucht werden, wo genau sich die Gruppen unterscheiden. Beim untersuchten Patientengut war festzustellen, dass in der 3. Gruppe besonders häufig Grad 3 (korrigierte Residuen = 2,2) und besonders selten Grad 0 (korrigierte Residuen = -2,2) auftrat.

5.3.2. Klinische Untersuchung

Nach klinischer Untersuchung wurden die chronischen Schleimhautveränderungen in 5 Kategorien (keine bis lebensbedrohliche Schleimhautreaktionen) unterteilt. Eine graphische Darstellung der Ergebnisse unterteilt nach der applizierten Parotisdosis (D_{mean}) zeigt Abbildung 14.

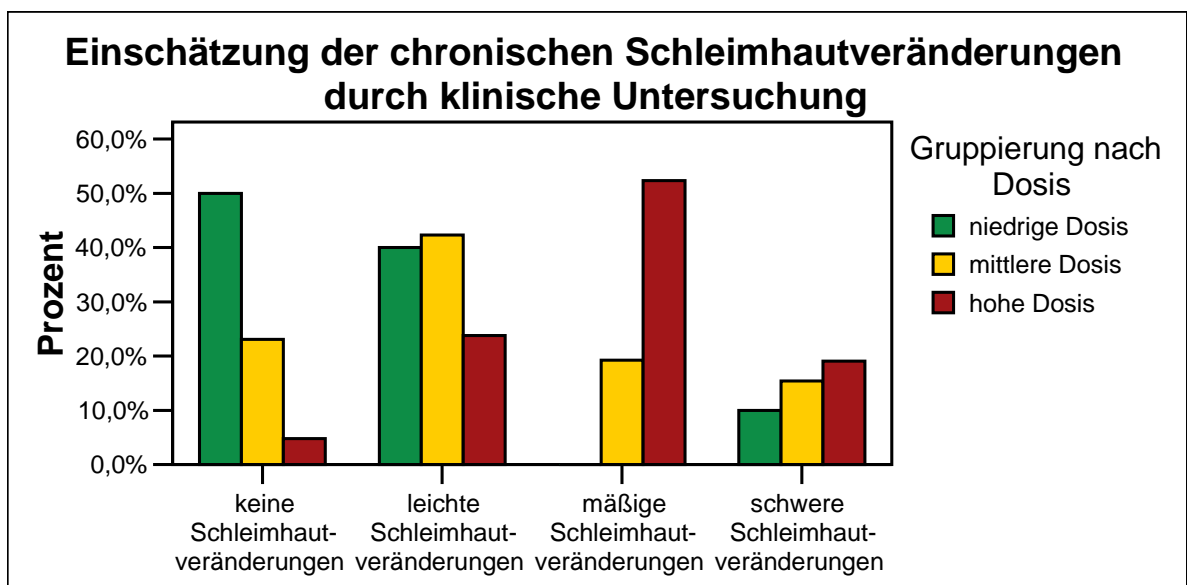


Abb. 14) Einschätzung der chronischen Schleimhautveränderungen durch klinische Untersuchung

Bei 12 Patienten traten keine sichtbaren Schleimhautreaktionen auf. Leichte Veränderungen waren bei 20 Patienten sichtbar, 16 Patienten litten unter mäßigen und 9 Patienten unter schweren Schleimhautveränderungen. Eine Schleimhautreaktion Grad 4 (lebensbedrohlich) trat bei keinem der 57 Patienten auf. Die Abbildung 14 zeigt für Patienten mit niedriger und

mittlerer PD eine Häufung im unteren Bereich (keine und leichte Veränderungen). Bei Patienten mit hoher PD traten am häufigsten Veränderungen Grad 2 auf, sie stellten aber auch den größten Anteil bei den Veränderungen Grad 3.

Die Berechnung mit dem Exakten Test nach Fisher bestätigte, dass signifikante Unterschiede ($p=0,01$) in der klinischen Ausprägung der Mundtrockenheit zwischen den 3 Gruppen bestehen. Mithilfe der korrigierten Residuen konnte nachgewiesen werden, dass in Gruppe 1 (niedrige PD) besonders häufig keine (2,5 korrigierte Residuen) und besonders selten mäßige (-2,2 korrigierte Residuen) Schleimhautschäden auftraten. In der 3. Gruppe (hohe PD) waren besonders häufig mäßige (3,1 korrigierte Residuen) und besonders selten keine Schleimhautschäden (-2,3 korrigierte Residuen) zu verzeichnen.

5.3.3. Sialometrie

Zur Quantifizierung der noch produzierbaren Speichelmenge wurde bei jedem der 57 Patienten eine Sialometrie durchgeführt. Sowohl die Ruhespeichelflussrate (unstimuliert) als auch die stimulierte Flussrate wurden getestet.

Mithilfe der in Kapitel 4.2.2.4./Tabelle 3 vorgestellten Referenzbereiche kann nach Xerostomie, Hyposalivation, Normosalivation und Hypersalivation unterschieden werden. Bei 68,4% ($n=39$) der Patienten war eine Xerostomie messbar, 24,6% ($n=14$) litten unter Hyposalivation und 7% ($n=4$) hatten eine normale Speichelproduktion. Die Flussraten für den unstimulierten Speichel reichen von 0,00 ml/min bis 0,8 ml/min, Mittelwert 0,11ml/min, Median 0,06 ml/min.

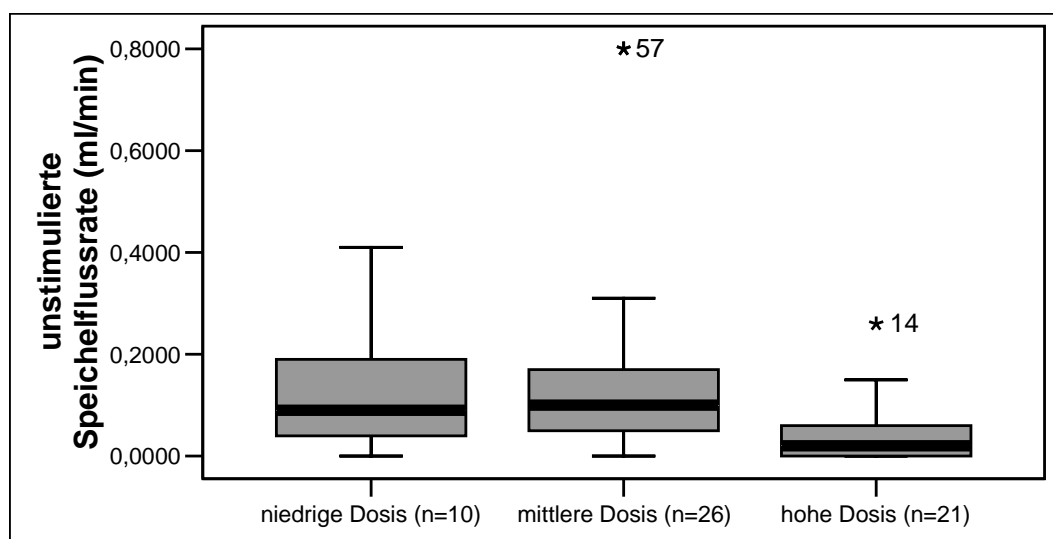


Abb. 15) graphische Darstellung der unstimulierten Speichelflussrate

Abbildung 15 veranschaulicht graphisch mittels Boxplot - Darstellung die für die unstimulierte Speichelflussrate gemessenen Werte. Die obere und untere Begrenzung der Boxen bilden dabei das dritte bzw. erste Quartil (75. bzw. 25. Perzentile), die schwarze Linie repräsentiert den Median.

In der Gruppe mit einer niedrigen D_{mean} reicht die Speichelflussrate von 0,00 bis 0,41 ml/min, mit einem Mittelwert von 0,13 ml/min und einem Median von 0,09 ml/min. Die Patienten aus der mittleren Dosisgruppe hatten höhere Speichelflussraten, mit einer Spannweite von 0,00 bis 0,8 ml/min, im Mittel 0,16 ml/min und einem Median von 0,10 ml/min. Mit dem Kruskal-Wallis - Test konnte nachgewiesen werden, dass sich insgesamt zwischen den 3 Gruppen hochsignifikante Unterschiede bezüglich der Flussraten für den unstimulierten Speichel zeigten ($p = 0,006$). Der Mann - Whitney - Test zeigte allerdings, dass diese signifikanten Unterschiede nicht zwischen der Gruppe mit niedriger und mittlerer D_{mean} liegen ($p = 0,855$).

In der 3. Gruppe (hohe D_{mean}) zeigten sich niedrigere Flussraten, als in den ersten beiden Gruppen, die Spannweite reicht von 0,00 bis 0,26 ml/min, der Mittelwert betrug 0,04 ml/min und der Median 0,02 ml/min. Ein signifikanter Unterschied zur mittleren Dosisgruppe ($p=0,002$) und zur niedrigen Dosisgruppe ($p = 0,017$) konnte mit dem Mann - Whitney - Test nachgewiesen werden.

Für den stimulierten Speichel reichen die Flussraten von 0,00 bis 1,8 ml/min, Mittelwert 0,32 ml/min, Median 0,25 ml/min. Abbildung 16 verdeutlicht die Flussraten in den verschiedenen Dosisgruppen.

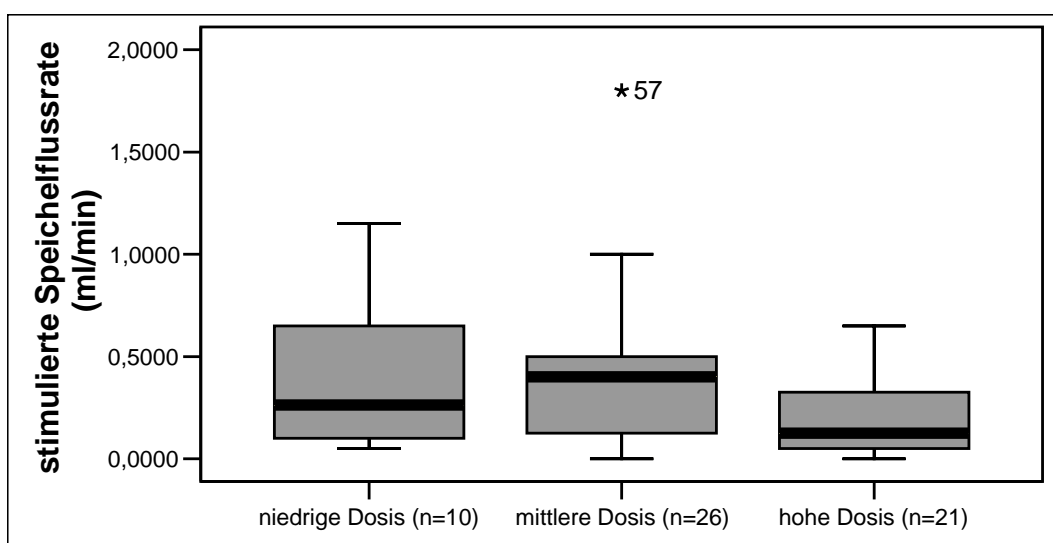


Abb. 16) graphische Darstellung der stimulierten Speichelflussrate

In der Gruppe mit der niedrigen PD zeigten sich stimulierte Flussraten von 0,05 bis 1,15 ml/min. Der Mittelwert betrug 0,40 ml/min und der Median 0,26 ml/min. In der Gruppe mit der mittleren PD lag das Minimum bei 0,00 ml und das Maximum bei 1,8 ml, mit einem Median von 0,40 ml/min und einem Mittelwert von 0,39 ml/min. In der hohen PD Gruppe fanden sich die niedrigsten Werte für den stimulierten Speichelfluss, von 0,00 bis 0,65 ml/min mit einem Mittelwert von 0,20 ml/min und einem Median von 0,125 ml/min. Mit dem Kruskal - Wallis - Test konnten für die stimulierte Speichelflussrate signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen lediglich auf dem 10% - Niveau festgestellt werden ($p = 0,068$).

5.3.4. QOL – Fragebogen

Der Fragebogen zur Lebensqualität unterteilte sich in 4 Fragen (Anhang 9.1.), für die die Patienten jeweils 1 bis 4 Punkte vergeben konnten. Dabei bedeutet

- 1 Punkt = nein
- 2 Punkte = ab & zu
- 3 Punkte = viel
- 4 Punkte = extrem viel

In der **ersten Frage** wurden die Patienten gefragt, ob sie seit der Bestrahlung vermehrt Probleme beim Sprechen festgestellt haben. Abbildung 17 zeigt die graphische Darstellung der Antworten in den verschiedenen Gruppen.

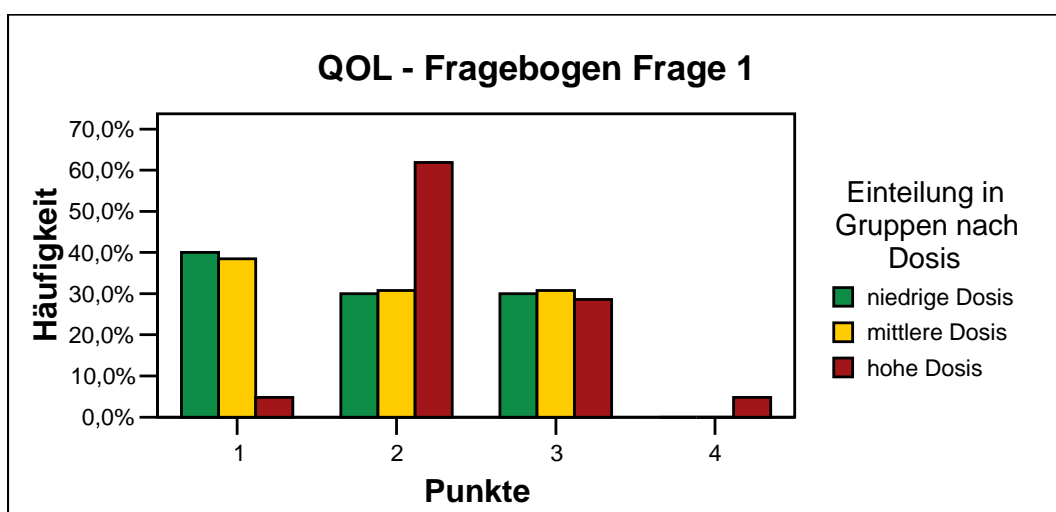


Abb. 17) Antwortverteilung auf Frage 1 (Probleme beim Sprechen) des QOL - Fragebogens

Gruppe 2 und 3 vergaben die Punkte 1 - 3 mit fast der gleichen relativen Häufigkeit, wobei Gruppe 1 etwas bei der Vergabe von 1 Punkt überwiegt und Gruppe 2 bei der Vergabe von 2 und 3 Punkten. In der hohen PD Gruppe wurden 1 - 4 Punkte vergeben, mit einem Maximum bei 2 Punkten. Ein signifikanter Unterschied zwischen den 3 Dosisgruppen konnte mit dem Exakten Test nach Fisher nachgewiesen werden ($p = 0,043$). Die korrigierten Residuen zeigen für Gruppe 3 eine besonders seltene Vergabe von 1 Punkt (-2,8 korrigierte Residuen) und, wie im Diagramm ersichtlich, eine besonders häufige Vergabe von 2 Punkten (2,3 korrigierte Residuen), sie antworteten also bei der Frage nach Sprechproblemen v.a. mit „ab & zu“.

Frage 2 im QOL – Fragebogen fragt nach Veränderung bei der Nahrungsaufnahme, verursacht durch die Mundtrockenheit. Abbildung 18 veranschaulicht die Antwortverteilung.

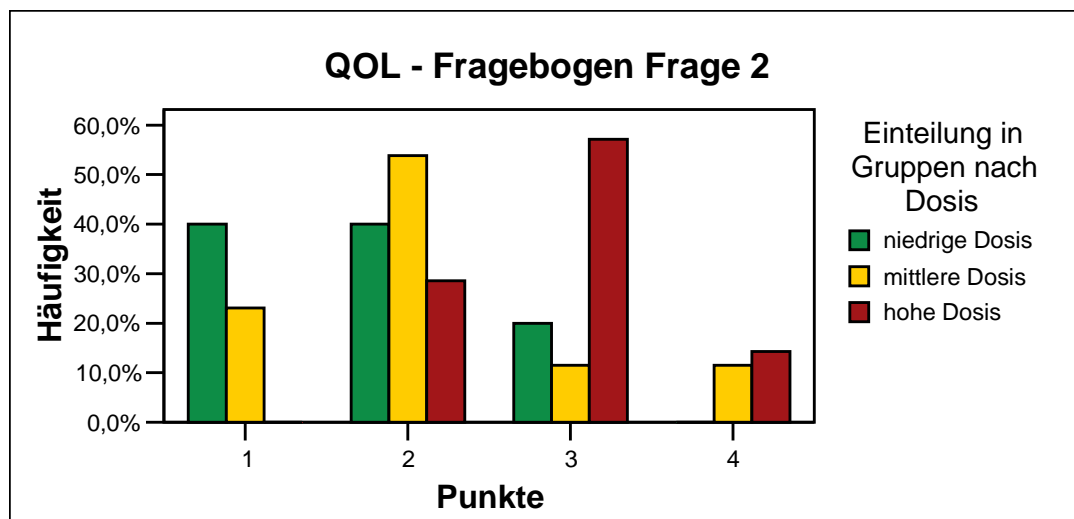


Abb. 18) Antwortverteilung auf Frage 2 (Veränderungen bei der Nahrungsaufnahme verursacht durch Mundtrockenheit) des QOL - Fragebogens

Wie aus dem Diagramm ersichtlich, vergaben Patienten der niedrigen PD Gruppe v.a. Punkte im unteren Bereich, Gruppe 2 beantwortete die Frage am häufigsten mit „ab & zu“ (2 Punkte). Die Patienten mit der hohen PD vergaben v.a. Punkte im oberen Bereich, hatten also die stärksten Beschwerden. Für diese 2. Frage zeigte sich mit dem Exakten Test nach Fisher ein hochsignifikanter Unterschied ($p = 0,002$) in der Punktvergabe und damit in der Lebensqualität. In Gruppe 1 wurde besonders häufig 1 Punkt vergeben (2,1 korrigierte Residuen), d.h. es traten besonders wenig Probleme bei der Nahrungsaufnahme auf. In der Gruppe mit der hohen PD wurde von keinem Patienten 1 Punkt vergeben und besonders häufig 3 Punkte (3,4 korrigierte Residuen), sie antworteten also besonders häufig mit „viele Beschwerden“.

Die Antwortverteilung auf die Frage nach Problemen beim Schlafen zeigt Abbildung 19.

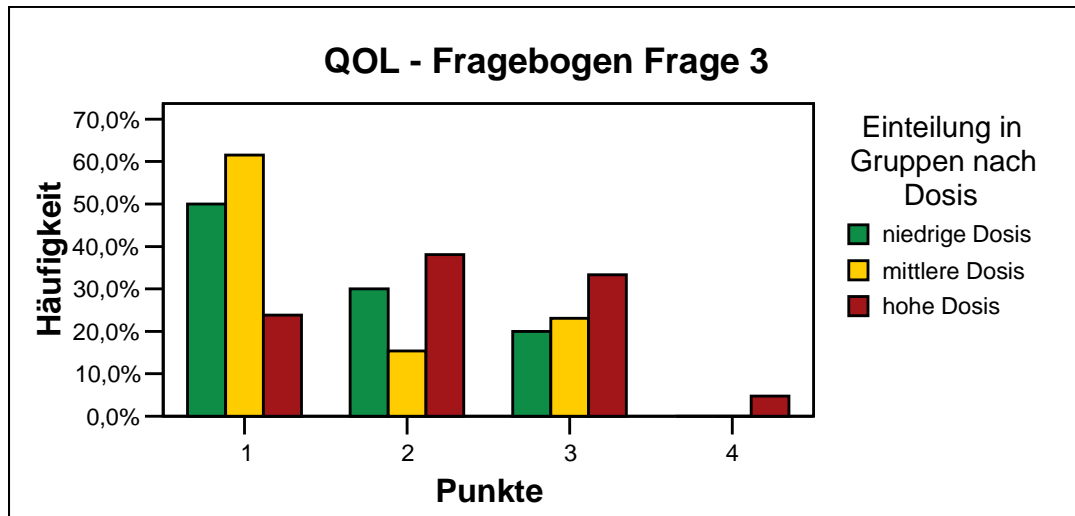


Abb. 19) Antwortverteilung auf Frage 3 (Probleme beim Schlafen verursacht durch Mundtrockenheit) des QOL - Fragebogens

Mit dem Exakten Test nach Fisher konnte festgestellt werden, dass bei Beantwortung der **Frage 3** nach Problemen beim Schlafen verursacht durch Mundtrockenheit keine signifikanten Unterschiede zwischen den 3 Gruppen vorliegen ($p = 0,149$). Eine unterschiedliche Verteilung der Punktvergabe ist trotzdem im Diagramm ersichtlich.

Die **4. Frage** ermittelt, ob die Patienten ständig Maßnahmen treffen müssen, um den Mund feucht zu halten. Abbildung 20 zeigt die Antwortverteilung der einzelnen Gruppen.

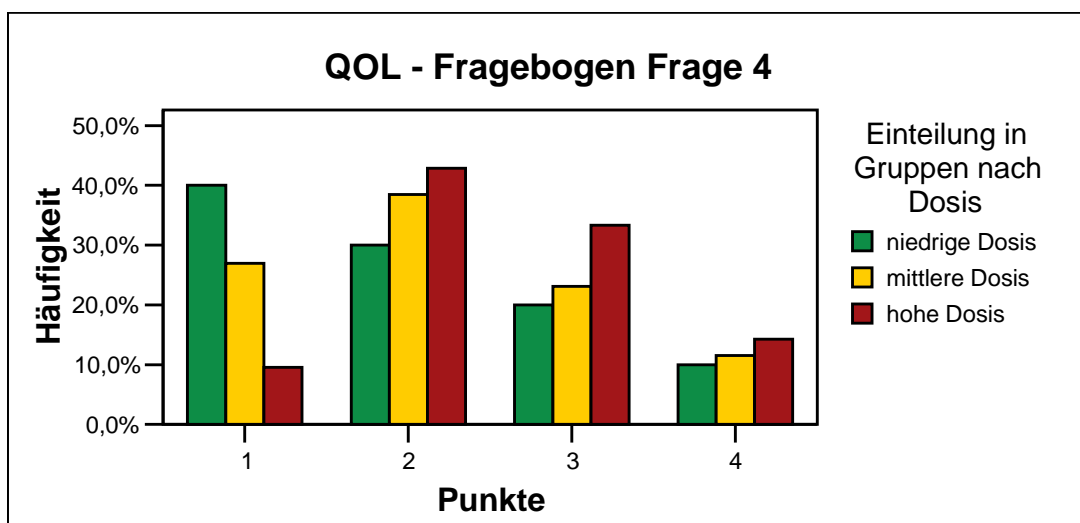


Abb. 20) Antwortverteilung auf Frage 4 (Maßnahmen zur Befeuchtung des Mundes) des QOL - Fragebogens

Auch bei dieser Frage bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den 3 Dosisgruppen ($p = 0,646$). Eine unterschiedliche Häufung der Antworten ist trotzdem im Diagramm ersichtlich.

Nach Addition der Punkte zu den jeweiligen Antworten erhält man eine Gesamtpunktzahl zwischen 4 und 16 Punkten im QOL - Fragebogen. Auch für diese Gesamtpunktzahl zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Dosisgruppen ($p = 0,357$).

5.4. Zusammenhänge

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, Korrelationen zwischen gemessenen Werten aus den DVH und der chronischen Xerostomie, eingeschätzt nach den verschiedenen Messmethoden, zu untersuchen und weiterhin zu prüfen, inwieweit die einzelnen Messmethoden untereinander korrelieren. Zur Prüfung der Korrelationen wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman verwendet.

5.4.1. Zusammenhänge zwischen den DVH und der chronischen Xerostomie

Zur Untersuchung von Korrelationen der DVH mit der chronischen Xerostomie wurden die wichtigsten Parameter aus den DVH für die ipsi- und kontralaterale Speicheldrüse mit den Messwerten der Sialometrie (getrennt nach stimuliertem und unstimuliertem Speichelfluss) korreliert. Tabelle 9 veranschaulicht die Ergebnisse.

Tab. 9) Zusammenhang von Speichelfluss und Parotisdosen

		Gesamt Punkte im QOL-Fragebogen	Mean ipsilat. PD (Gy)	ipsilat. Vol.(%) < 15Gy	ipsilat. Vol.(%) < 30 Gy	Mean kontra-lat. PD (Gy)	kontra-lat. Vol.(%) < 15Gy	kontra-lat. Vol.(%) < 30Gy	D_{mean} (Gy)
unstim. Speichelfluss	p= k=	<0,001 -0,633	0,001 -0,444	0,004 0,380	0,001 0,443	0,003 -0,389	0,221 0,165	0,019 0,309	0,001 -0,428
stim. Speichelfluss	p= k=	<0,001 -0,578	0,01 -0,34	0,012 0,329	0,021 0,305	0,025 -0,297	0,357 0,124	0,177 0,181	0,014 -0,323

Es konnte ein hochsignifikanter, mittelstarker Zusammenhang zwischen den Ergebnissen für den unstimulierten Speichelfluss und der mittleren ipsi-, kontralateralen und Gesamt-PD sowie den ipsilateralen Partialvolumina <15 Gy und <30 Gy nachgewiesen werden. Die Korrelation des unstimulierten Speichelflusses mit dem kontralateralen Partialvolumen <30Gy war auf dem 5% - Niveau signifikant, mit dem kontralateralen Vol. <30Gy besteht kein signifikanter Zusammenhang.

Bezüglich der stimulierten Speichelflussrate besteht ein signifikanter schwacher bis mittelstarker Zusammenhang zum mittleren ipsi-, kontralateralen und Gesamt-PD sowie den ipsilateralen Volumen <15Gy und <30Gy. Mit dem kontralateralen Volumen <15Gy bzw. <30Gy besteht keine Korrelation.

Die Aussage je höher die Dosis, desto weniger Speichelfluss ist messbar gilt nicht, da der Korrelationskoeffizient nach Spearman keine linearen Zusammenhänge beschreibt.

Die Korrelation des unstimulierten bzw. stimulierten Speichelflusses mit der Gesamtdosis am Primärtumor ergab keinen signifikanten Zusammenhang ($p = 0,811$ bzw. $p = 0,825$).

5.4.2. Zusammenhänge der einzelnen Xerostomie - Messmethoden untereinander

Zwischen stimuliertem und unstimuliertem Speichelfluss besteht eine hochsignifikante Korrelation ($p < 0,001$) und ein starker Zusammenhang ($k = 0,709$).

Es konnte sowohl für den stimulierten als auch für den unstimulierten Speichelfluss ein hochsignifikanter mittelstarker Zusammenhang zur Gesamtpunktzahl im Lebensqualitätsfragebogen festgestellt werden ($p < 0,001$). Patienten mit einem niedrigen unstimulierten bzw. stimulierten Speichelfluss haben also eine hohe Gesamtpunktzahl im QOL - Fragebogen und damit eine nachweislich niedrigere Lebensqualität.

Da es statistisch nicht möglich ist, die Korrelation zwischen der kategorialen Variable RTOG-Score und gemessenen Werten wie dem stimulierten und unstimulierten Speichel zu bestimmen, erfolgte die Einteilung der Patientengruppen nach RTOG und unter Verwendung des Kruskal - Wallis Tests die Untersuchung von signifikanten Unterschieden zwischen den

Gruppen mit verschiedenem Schweregrad. Ein signifikanter Unterschied bedeutet hierbei, dass ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad (bestimmt nach RTOG-Score) und dem Speichelfluss besteht.

Die durch den Untersucher nach RTOG eingeschätzte Xerostomie in der Relation zu der unstimulierten und stimulierten Speichelflussrate zeigen Abbildung 21 und 22.

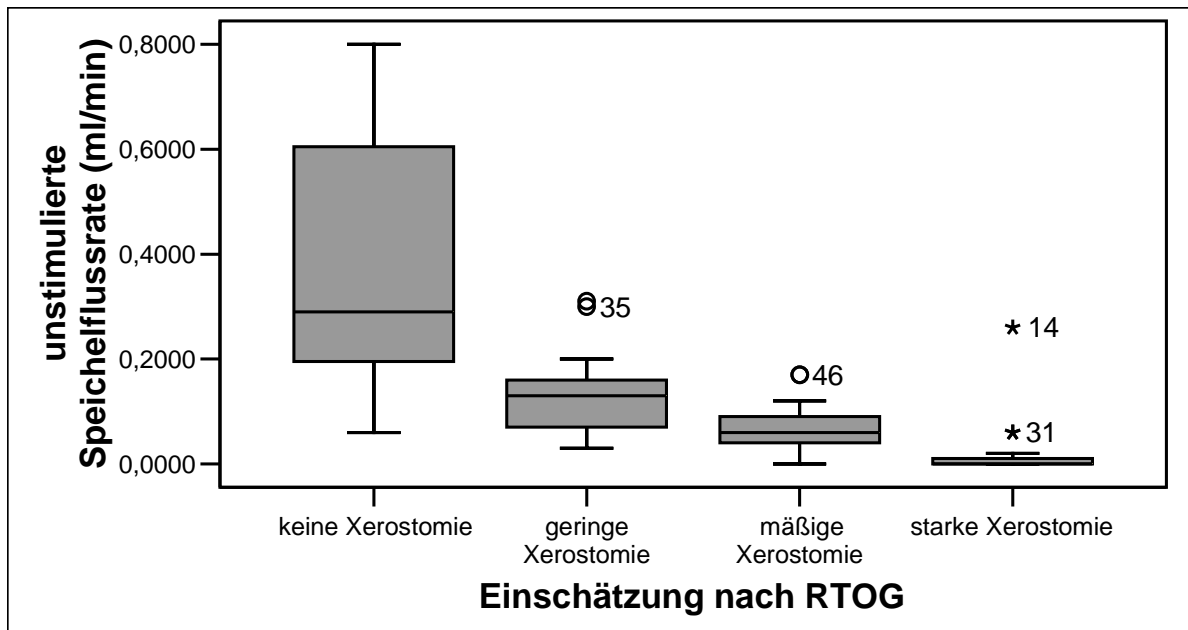


Abb. 21) Einschätzung nach RTOG in Relation zur unstimulierten Speichelflussrate

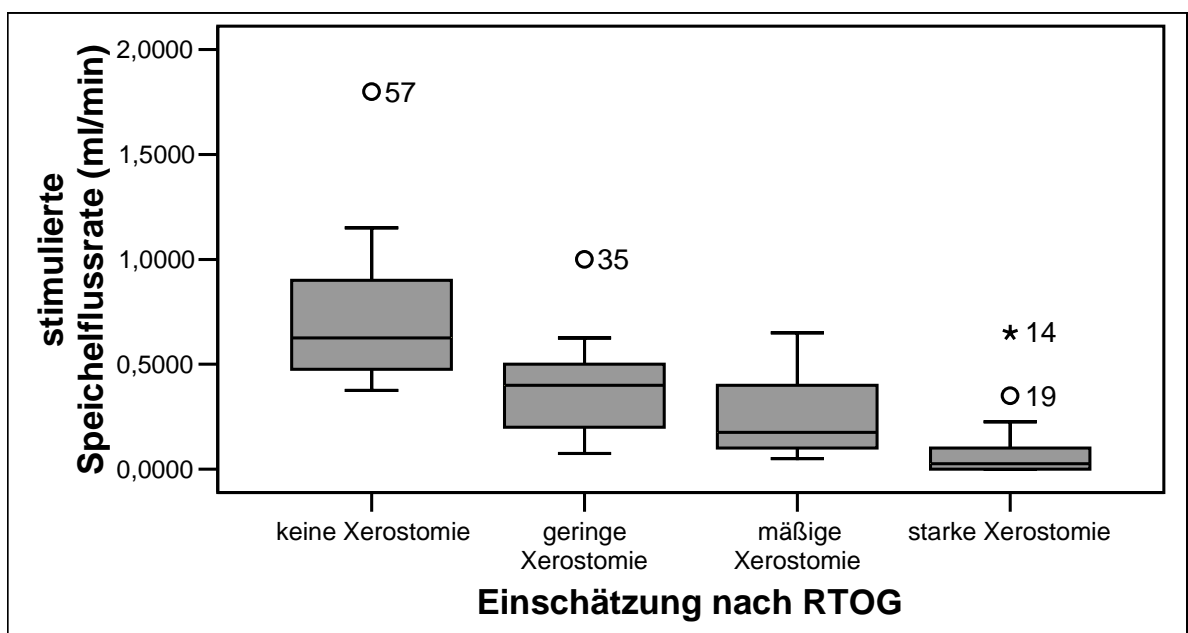


Abb. 22) Einschätzung nach RTOG in Relation zur stimulierten Speichelflussrate

Patienten ohne klinische Zeichen von Mundtrockenheit (n=7), also mit Grad 0 nach RTOG, zeigten die höchsten Flussraten sowohl für den stimulierten Speichelfluss (Median 0,63ml/min) als auch für den unstimulierten Fluss (Median 0,29 ml/min), gefolgt von den 17 Patienten mit Grad 1 nach RTOG (stimuliert: Median 0,40 ml/min, unstimuliert: Median: 0,13 ml/min) und den n=18 Patienten mit Grad 2 (stimuliert: Median 0,18 ml/min, unstimuliert: Median 0,06 ml/min). Die 15 Patienten, die unter starker Xerostomie litten (RTOG Grad 3), wiesen die niedrigsten Speichelflussraten auf (stimuliert: Median 0,03 ml/min, unstimuliert: Median 0,00 ml/min). Eine lebensbedrohliche Mundtrockenheit (RTOG Grad 4) trat bei keinem der Patienten auf.

Mit dem Kruskal – Wallis – Test konnten sowohl für die stimulierte als auch für die unstimulierte Flussrate signifikante Speichelflussunterschiede zwischen den nach RTOG eingeteilten Patientengruppen nachgewiesen werden ($p < 0,001$). Das bedeutet, dass die Einteilung nach Schweregrad und die Speichelflussraten zusammenhängen, ein Korrelationskoeffizient kann hierfür jedoch nicht berechnet werden.

6. Diskussion

In dieser Arbeit wurden 57 langzeitüberlebende postoperativ bestrahlte Patienten mit Kopf - Hals - Tumoren bezüglich chronischer Xerostomie untersucht. Die Einschätzung erfolgte hierbei mit unterschiedlichen Methoden: durch Messung des stimulierten und unstimulierten Speichelflusses (Sialometrie), Einteilung nach RTOG und klinische Einschätzung durch den Autor sowie die subjektive Einschätzung des Patienten mittels eines einfachen 4 - Item Fragebogens. Außerdem wurden Zusammenhänge zwischen berechnetem DVH der beiden Parotiden und dem Ausmaß der chronischen Radioxerostomie untersucht.

6.1. Charakteristik des Patientengutes

Das untersuchte Patientengut bestand mit 78,9% überwiegend aus Männern, damit waren Männer fast viermal häufiger betroffen als Frauen. Das Erkrankungsalter lag zwischen 36 und 73 Jahren, das mittlere Erkrankungsalter bei 55,45 Jahren, wobei eine Häufung in der Altersgruppe von 50 – 59 Jahren zu beobachten ist. Damit liegt das Alter des Jenaer Patientengutes etwas niedriger, als im gesamtdeutschen Vergleich, wo das mittlere Erkrankungsalter bei Männern mit 61 Jahren und bei Frauen mit 69 Jahren angegeben wird. Die höchsten Erkrankungsraten für Kopf – Hals – Tumoren liegen in Deutschland im Alter von 55 - 65 Jahren, dies stimmt ungefähr mit unseren Zahlen überein. Auch eine Geschlechterhäufung ist im gesamtdeutschen Vergleich zu verzeichnen, wobei der Anteil der Frauen mit 25% etwas höher liegt (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2006).

Die 5-Jahresüberlebensrate von 51,1% entspricht ungefähr der Gesamtdeutschen, die mit 46% für Männer und 60% für Frauen angegeben wird (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2006).

6.2. Ergebnisse der Dosis - Volumen - Histogramme

In den DVH zeigte sich die höchste Strahlenbelastung der Glandula Parotis bei Patienten mit Oropharynx- und Mundhöhlen-/Lippenkarzinomen und eine signifikant niedrigere Belastung bei Patienten mit Hypopharynx-/Larynxkarzinomen. Die niedrigste Parotisbelastung fand sich bei Tumoren auf Nasopharynxhöhe (überwiegend der Nasennebenhöhlen mit einseitiger Bestrahlung), diese Dosisunterschiede zu den anderen beiden Gruppen waren jedoch nicht signifikant.

Dies ist sicherlich in der anatomischen Lokalisation der Parotiden zu begründen. Bei Patienten mit Oropharynx- bzw. Mundhöhlen-/Lippenkarzinom liegen die beiden Parotiden direkt im Bestrahlungsfeld des Primärtumors, während der Primärtumor beim Hypopharynx-/Larynxkarzinom bzw. bei der Lokalisation auf Nasopharynxebene etwas unterhalb bzw. oberhalb der Parotiden liegt.

In einer Studie von Kuhnt et al. fanden sich bei Patienten, die wegen eines Larynx-/Hypopharynxkarzinoms mit dreidimensionaler Konformationsbestrahlung (3D-CRT) behandelt wurden, ebenfalls signifikant niedrigere D_{mean} - Werte als bei Patienten die wegen eines Mundhöhlen-/Oropharynxkarzinoms bestrahlt wurden (Kuhnt et al. 2005). Die Lokalisation Nasopharynx bzw. Nase/NNH wurde in ihrer Studie nicht untersucht.

Shannon et al. fanden heraus, dass die Abnahme der Speichelflussrate während der Radiotherapie mit dem Anteil des Gewebes der großen Speicheldrüsen zusammenhängt, der direkt im Strahlenfeld gelegen ist. Die Bestrahlung von Mundhöhlentumoren führte zu schnellerem und schwerwiegenderem Auftreten von Xerostomie als die Bestrahlung von Larynxkarzinomen (Shannon et al. 1977).

6.3. Auswertung der Toxizitätsangaben in den Krankenakten

Im Verlauf der Strahlenbehandlung berichteten 40,3% (n=23) der Patienten über das Auftreten einer akuten Xerostomie. Diese Nebenwirkung stand damit neben Hautreaktionen und akuter Mucositis, unter denen alle 57 Patienten litten, sowie Dysphagie und Geschmacksstörungen an 5. Stelle der genannten Akutnebenwirkungen.

Sie wurde am häufigsten als leicht bis mäßig klassifiziert (95,7%), was Grad 1 bis 2 nach RTOG entspricht. Über schwere Xerostomie klagte lediglich ein Patient, lebensbedrohliche Symptome traten diesbezüglich nicht auf.

In einer Studie von Chencharick und Mossmann wurden bei 74 Patienten mit Kopf – Hals – Tumoren nach konventioneller Bestrahlung wöchentlich Akutnebenwirkungen erfasst, dabei traten die Nebenwirkungen am häufigsten um die vierte und fünfte Woche auf. In diesem Zeitraum klagten 94% der Patienten über Gewichtsverlust, 80% über Mundtrockenheit sowie Geschmacksveränderungen und 60% über Schluckbeschwerden, eine Einteilung in Schweregrade erfolgte nicht (Chencharick und Mossman 1983). Diese etwas höheren Raten an Akutnebenwirkungen, insbesondere der Xerostomie, könnte in der Tatsache begründet liegen, dass alle 74 Patienten beidseitig mit einer Dosis von 60 Gy bestrahlt wurden und nicht, wie in unserem Patientengut, teilweise unilateral und mit einer GD am Primärtumor von 46 – 66 Gy.

Die Arbeitsgruppe um M.W. Münter untersuchte 18 Patienten nach IMRT, bei denen zumindest eine Parotis mit <26 Gy bestrahlt werden sollte, bezüglich ihrer Akutnebenwirkungen. Bei allen 18 Patienten trat eine Xerostomie auf, wie in unserem Patientengut mit Häufung im Bereich Grad 1 und 2 nach RTOG (Münter et al. 2004).

Zusätzlich zu der in den Nachsorgesprechstunden durchgeführten Patientenuntersuchung und Befragung wurden Angaben zur chronischen Xerostomie (Einteilung nach RTOG) aus den 56 verfügbaren Nachsorgeakten und durch Befragung der Hausärzte erfasst. Unter der chronischen Mundtrockenheit litten hiernach 44,5% (n=25) der Patienten, sie stellte damit die häufigste dokumentierte Langzeitnebenwirkung dar, was den Angaben in der Literatur entspricht (Cooper et al. 1995, Guchelaar et al. 1997, Jensen et al. 2003, Kuhnt et al. 2005). Dabei wurde sie überwiegend als mäßig bis schwer eingestuft (39,3%), lediglich 2 Patienten (3,6%) wurden mit Grad 4 klassifiziert. Diese Angaben aus den Akten weichen etwas von unseren erhobenen Langzeitdaten (Mean 68,68 Monate nach Bestrahlung) ab. Im prospektiven Teil unserer Studie wurden mittels der Einteilung nach RTOG lediglich 7 Patienten (12,3%) als beschwerdefrei eingestuft, lebensbedrohliche Beschwerden traten nicht auf. Die insg. 87,7% Patienten mit chronischer Xerostomie wurden zu 29,8% als Grad 1, 31,6% als Grad 2 und 26,3% als Grad 3 eingestuft.

In den Krankenakten wurden also deutlich weniger Patienten als mundtrocken klassifiziert, als in der späteren Untersuchung im Rahmen dieser Studie. Dies könnte in der unterschiedlichen

Datenerfassung begründet sein, die Auswertung der Akten erfolgte retrospektiv, die Dokumentation der Nebenwirkungen in den Akten durch verschiedene Ärzte. Im prospektiven Teil der Studie, in dem die Xerostomie mit verschiedenen Messmethoden eingeschätzt wurde, wurden alle Patienten vom Autor beurteilt und explizit bezüglich ihrer Nebenwirkungen befragt, in den Krankenakten spielt möglicherweise eine genaueste Nebenwirkungsdokumentation eine eher untergeordnete Rolle, so dass dies die unterschiedlichen Ergebnisse erklären könnte.

6.4. Ergebnisse der Xerostomiemessungen/Zusammenhänge

Die Xerostomiemessungen fanden im Durchschnitt 68,68 Monate nach Radiotherapie statt. Mit der Sialometrie kann man die Speicheldrüsenfunktion objektiv beurteilen. Im untersuchten Patientenkollektiv war bei 68,4% (n=39) der Patienten eine Xerostomie messbar, 24,6% (n=14) litten unter Hyposalivation und 7% (n=4) hatten eine normale Speichelproduktion. Nach RTOG eingeschätzt wiesen 87,8% der Patienten eine Mundtrockenheit auf, 78,9% der Patienten zeigten klinisch Veränderungen an der Schleimhaut. Die Mundtrockenheit wurde mit beiden Methoden überwiegend als Grad 2 – 3 klassifiziert.

Bezüglich der Schweregradeinschätzung der Xerostomie nach RTOG und den klinisch sichtbaren Schleimhautveränderungen ließen sich signifikante Unterschiede zwischen den 3 Dosisgruppen nachweisen. Bei den Speichelmessungen fanden sich für den stimulierten Speichel signifikante Unterschiede lediglich auf dem 10% - Signifikanzniveau, für die Gruppe mit der höchsten D_{mean} zeigten sich für den unstimulierten Speichelfluss signifikante Unterschiede zur mittleren und kleinsten Dosisgruppe.

Valdez et al. untersuchten bei 50 Patienten mit Kopf – Hals – Tumoren nach konventioneller Bestrahlung die Einwirkungen der Bestrahlung auf die Hauptspeicheldrüsen. Die Patienten wurden nach der am Primärtumor applizierten GD in 3 Gruppen eingeteilt. Patienten in der niedrigsten Gruppe (GD < 50 Gy) hatten signifikant erhöhte Speichelflussraten verglichen mit den Patienten der höchsten Dosisgruppe (GD < 68 Gy) (Valdez et al. 1993a). Die mittleren Dosen, die in der Glandula Parotis verabreicht wurden, sind in dieser Studie nicht bestimmt worden. Diese sind jedoch genauer als die GD am Primärtumor, sowohl in unserer Studie als auch in der Arbeit von Valdez et al. konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der

am Primärtumor applizierten GD und den Speichelflussraten gezeigt werden (Valdez et al. 1993a), wir ermittelten jedoch signifikante Zusammenhänge zwischen stimuliertem/unstimuliertem Speichelfluss und den mittleren ipsi- und kontralateralen PD sowie D_{mean} . Da sich mit 3D - geplanter Radiotherapie und IMRT die DVH für die Parotiden bestimmen lassen, sollten für weitere Auswertungen diese Dosen herangezogen werden.

Die Speicheldrüsenfunktion nach Bestrahlung bei Patienten mit Kopf – Hals – Tumoren ist Bestandteil vieler Studien. Problematisch ist die Vergleichbarkeit, da die Xerostomie bei verschiedenen Bestrahlungsmethoden (IMRT, konventionell beidseitig, unilateral etc.) unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann. In den letzten Jahren wurden v.a. longitudinale Studien aufgelegt, die den Ausprägungsgrad während und nach Radiotherapie im Verlauf und in Bezug zum Xerostomiegrad vor RT beurteilen. Außerdem beträgt der Beobachtungszeitraum der meisten Studien ca. 24 Monate nach RT, über Erholungseffekte im Zeitraum danach finden sich keine Angaben. Dies erschwert die Interpretation unserer Ergebnisse.

Wir konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen stimuliertem bzw. unstimuliertem Speichelfluss und den Parotisdosen (mittlere ipsilaterale, kontralaterale PD, D_{mean}) nachweisen, jedoch liegen zum Vergleich keine Werte über die Funktion vor der RT vor. Al-Nawas et al erwähnen eine hohe Prävalenz von Mundtrockenheit schon vor Beginn der RT (bis zu 25%) (Al-Nawas et al. 2006). Chencharick und Mossman beobachteten beispielsweise bereits vor RT bei 25% der Patienten eine subjektive Mundtrockenheit, objektiv ließ sich jedoch keine Xerostomie nachweisen (Chencharick und Mossman 1983). Es ist daher bei unseren Patienten nicht zu beurteilen, ob ein verminderter Speichelfluss durch Vorerkrankungen (z.B. Sjögrens Syndrom), operative Speicheldrüsenentfernung oder Medikamenteneinwirkung schon vor der RT bestand und wie sich die Speicheldrüsenfunktion im Verlauf nach der Bestrahlung verändert hat.

Eine retrospektive Studie von Wijers et al. untersucht den Xerostomiegrad bei Langzeitüberlebenden mit Kopf – Hals – Tumoren 7 bis 11 Jahre nach Bestrahlung. Alle Patienten wiesen eine Xerostomie auf, davon 64% mäßig bis schwergradig. 28% der Patienten schätzten sie stärker ein als vor der RT, 36% haben subjektiv permanent einen sehr trockenen Mund. Diese Ergebnisse lassen sich allerdings schwer mit unseren Daten vergleichen, da sie anhand eines Fragebogens und einer visuellen Analogskala und nicht klinisch, nach RTOG oder mittels Sialometrie erhoben wurden (Wijers et al. 2002).

Die Xerostomiemessungen unserer Patienten erfolgten mehrere Jahre nach Ende der RT. In der Literatur wird über Erholungseffekte der Speicheldrüsen berichtet, die follow - up - Dauer von Studien beträgt aber in der Regel 6 – 24 Monate (Franzén et al. 1992, Eisbruch et al. 2001, Lin et al. 2003, Jabbari et al. 2005, Blanco et al. 2005).

Franzén et al. untersuchten Patienten mit Kopf – Hals – Tumoren bis zu 18 Monate nach RT. Diese wurden mit einer Dosis < 52 Gy bestrahlt und wiesen eine Erholung der Speicheldrüsenfunktion nach 2 Monaten auf, bis zum Ende des Beobachtungszeitraums nach 18 Monaten fand eine steigende Verbesserung der Flussraten statt. Oberhalb von 64 Gy beschrieben sie eine irreversibel geminderte Parotisfunktion (Franzén et al. 1992).

Wir untersuchten außerdem den Zusammenhang zwischen dem durch den Untersucher nach RTOG eingeschätztem Schweregrad der Xerostomie und den objektiv gemessenen Speichelflussraten. Dabei zeigten sich sowohl für die stimulierte als auch für die unstimulierte Flussrate signifikante Unterschiede zwischen den nach RTOG eingeteilten Patientengruppen ($p < 0,001$). Die Einschätzung der Xerostomie nach RTOG, die einfacher und schneller durchzuführen ist als die Sialometrie, bringt valide Ergebnisse und erlaubt eine „blinde“ Gruppierung der Patienten in Fluss-Kategorien. Dieses Fazit deckt sich mit den Ergebnissen von Al-Nawas et al., die Zusammenhänge zwischen objektiv gemessener Speichelrate und subjektiven Xerostomiebewertungen durch den Untersucher prüften (Al-Nawas et al. 2006).

Die alleinige Bestimmung der produzierten Speichelmenge betrachtet nur ein limitiertes Spektrum der Speichelfunktionen. Immunologische Funktionen, die eine Rolle bei der Mineralisation der Zähne spielen, die Rolle des Speichels beim Schluckvorgang und der Verdauung werden mit dieser Untersuchung nicht erfasst. Auch hat sich die Toxizitätsanalyse v.a. auf die Glandula parotis konzentriert, die Rolle der anderen großen und kleinen Speicheldrüsen wurde in dieser Studie nicht berücksichtigt und kann Bestandteil weiterer Arbeiten zu diesem Thema sein. So vermuten Roesink et al., dass Veränderungen an den Glandulae submandibularis und sublingualis den größten Einfluss auf die Mundtrockenheit haben (Roesink et al. 2005), Eisbruch et al. ermittelten die mittlere Dosis der Mundhöhle (repräsentativ für die Belastung der kleinen Speicheldrüsen) als signifikanten unabhängigen Vorhersagefaktor für die Xerostomie (Eisbruch et al. 2001).

6.5. Lebensqualität

Die Lebensqualität nach Operation und Bestrahlung wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst, neben der jeweiligen Therapie spielen auch Begleiterkrankungen und Medikamentennebenwirkungen sowie der sozioökonomische Status des Patienten eine Rolle (Jabbari et al. 2005).

Unsere Patienten wurden mit einem aus vier einfachen Fragen zu Sprechen, Nahrungsaufnahme, Schlafen und Flüssigkeitsaufnahme bestehenden Lebensqualitätsfragebogen befragt. Für Frage 1 und 2, die nach Problemen beim Sprechen und Essen fragten, zeigten sich signifikante Unterschiede in der Antwortverteilung zwischen den 3 PD-Gruppen, was für eine dosisabhängige Veränderung bezüglich dieser Symptome spricht.

Patienten mit einer höheren applizierten D_{mean} haben also nachweislich Probleme bei längerem Sprechen und der Nahrungsaufnahme. Für die Fragen bezüglich Durchschlafen und vermehrter Flüssigkeitsaufnahme konnten zwischen den 3 Gruppen keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Chencharick und Mossman berichteten über eine vermehrte Flüssigkeitsaufnahme, die mit steigendem subjektiven Xerostomiegefühl zunahm. Er untersuchte allerdings Patienten während der Radiotherapie und nicht, wie in unserer Arbeit Jahre danach (Chencharick und Mossman 1983).

Wijers et al. untersuchten mit einem neuentwickelten Fragebogen (1 – 4 mögliche Punkte) die subjektiven Aspekte der Xerostomie bei Patienten mit Kopf – Hals – Tumoren im Mittel 9,6 Jahre nach RT. Für die Fragen „Wie schwer ist Ihre Mundtrockenheit“, „Müssen Sie während dem Essen Wasser trinken“ und „Müssen Sie trinken um das Sprechen zu erleichtern“ wies er einen signifikanten Zusammenhang mit dem Schweregrad der Mundtrockenheit, subjektiv durch den Patienten anhand einer visuellen Analogskala eingeschätzt, nach (Wijers et al. 2002).

Nach Addition der Punkte zu den einzelnen Antwortmöglichkeiten unseres Fragebogens erhält man eine Gesamtpunktzahl von 4 – 16 Punkten. Auch für diese fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den 3 mit unterschiedlicher PD bestrahlten Patientengruppen.

Es konnte jedoch sowohl für den stimulierten als auch für den unstimulierten Speichelfluss ein hochsignifikanter mittelstarker Zusammenhang zur Gesamtpunktzahl im QOL - Fragebogen festgestellt werden ($p < 0,001$). Es besteht kein linearer Zusammenhang zwischen

Speichelflussrate und Lebensqualität, jedoch haben Patienten mit einem sehr niedrigen unstimulierten bzw. stimulierten Speichelfluss auch eine hohe Gesamtpunktzahl im QOL - Fragebogen und damit eine nachweislich niedrigere Lebensqualität.

Die Lebensqualität nach Bestrahlung und die Zusammenhänge von subjektiven Beschwerden und objektiv messbaren Parametern wie dem Speichelfluss ist Bestandteil vieler Studien und wird in der Literatur unterschiedlich beschrieben.

In einer Studie von Chao et al. wurden 41 Patienten bezüglich der Fragestellung untersucht, ob sich durch parotisschonende Bestrahlung eine subjektive und objektive Verbesserung der Mundtrockenheit erreichen lässt. Die Lebensqualität wurde von ihnen mit 5 einfachen Fragen zu oralem Diskomfort, Problemen beim Essen und Sprechen und bezüglich sozialer Veränderungen beurteilt. Für alle Fragen fand sich eine signifikante Korrelation mit stimulierten und unstimulierten Speichelflussraten, Zusammenhänge mit der PD wurden nicht untersucht (Chao et al. 2001). Dies bestätigt die Ergebnisse von Al-Nawas et al., die die Zusammenhänge zwischen der objektiven Sialometrie und der Lebensqualität bei Patienten mit Oropharynxkarzinom untersuchten und eine Korrelation zwischen subjektiven Lebensqualitätsparametern und der Speichelflussrate nachweisen konnten (Al-Nawas et al. 2006).

Die Arbeitsgruppe um Lin et al. ermittelte eine signifikante Korrelation zwischen der applizierten PD und der Lebensqualität, jedoch nur für die QOL – Ergebnisse zum Zeitpunkt 3 Monate nach RT. Zu den anderen Zeitpunkten konnten keine Zusammenhänge nachgewiesen werden. Die Xerostomie wurde mit Sialometrie und einem Xerostomie – Fragebogen eingeschätzt, ein Zusammenhang zwischen QOL und Speichelflussraten ließ sich nicht nachweisen, aber zwischen den Werten für den Xerostomie – Fragebogen und den Antworten jeder einzelnen QOL – Frage ließ sich zu jedem Messzeitpunkt eine signifikante Korrelation belegen (Lin et al. 2003).

Ringash et al. hingegen beschrieben eine Verbesserung der Lebensqualität nach Therapie, während die Xerostomie bestehen bleibt. Sie führen dies auf ein verändertes Antwortverhalten der Patienten zurück und vermuten, dass die Xerostomie in Abwesenheit einer Mucositis weniger Einfluss auf die Lebensqualität hat (Ringash et al. 2005). In einer Arbeit von Roesink et al., die die Zusammenhänge zwischen PD und Nebenwirkungen untersucht, konnte keine Korrelation der mittleren PD und subjektiv empfundener Lebensqualität festgestellt werden (Roesink et al. 2005).

All diesen Arbeiten waren longitudinale Studien, in denen Werte vor Beginn der RT erhoben wurden, der Beobachtungszeitraum betrug maximal 24 Monate nach RT. Zu Langzeitergebnissen nach mehreren Jahren, wie sie in dieser Arbeit untersucht wurden, finden sich wenig Daten. Die Gruppe um Bjordal et al. untersuchte die Lebensqualität bei Patienten mit Kopf – Hals – Tumoren nach einem Zeitraum von 7-11 Jahren nach RT. Symptome und Lebensqualität wurden zwischen Patienten mit konventioneller RT und hypofraktionierter RT verglichen, Zusammenhänge der QOL mit Speichelflussraten oder PD wurden nicht untersucht (Bjordal 1994).

In den erwähnten Arbeiten wurden der Verlauf der Xerostomie und Lebensqualität während RT und danach untersucht, sie zeigen eine Veränderung dieser zu unterschiedlichen Messzeitpunkten. Belegt wurde eine Abhängigkeit der Ergebnisse von den Werten vor Therapiebeginn, deshalb ist es sinnvoll solche Basis-Messungen durchzuführen um die Ergebnisse im Verlauf optimal beurteilen zu können (Eisbruch et al. 2001, Jabbari 2005).

6.6. Dosis – Wirkungsbeziehungen

Für die Gesamtdosis am Primärtumor und den Messwerten für stimulierten bzw. unstimulierten Speichelfluss konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ($p = 0,825$ bzw. $p = 0,811$). Anhand dieser applizierten Gesamtdosis lässt sich jedoch auch keine genaue Aussage über die Dosisverteilung in den beiden Parotiden treffen, weshalb die gemittelte Parotisdosis D_{mean} bestimmt wurde (Kuhnt et al. 2005).

Wir konnten in unserer Studie einen hochsignifikanten mittelstarken nichtlinearen Zusammenhang zwischen dem unstimulierten Speichelfluss und der mittleren ipsi-, kontralateralen und Gesamt-PD sowie den ipsilateralen Partialvolumina, die mit <15 Gy bzw. <30 Gy bestrahlt wurden, nachweisen. Die Korrelation des unstimulierten Speichelflusses mit dem kontralateralen Partialvolumen <30 Gy war auf dem 5% Niveau signifikant, mit dem kontralateralen Partialvolumen <30 Gy besteht kein signifikanter Zusammenhang.

Außerdem besteht ein signifikanter schwacher bis mittelstarker nichtlinearer Zusammenhang zwischen stimulierter Flussrate und mittlerer ipsi-, kontralateraler und Gesamt-PD sowie den ipsilateralen Partialvolumina <15 Gy und <30 Gy.

In verschiedenen Studien wurde ein Zusammenhang von Xerostomie und Bestrahlungsdosis und –feldern nachgewiesen (Valdez et al. 1993a, Eisbruch et al. 1999, Chao et al. 2001, Blanco et al. 2005, Kuhnt et al. 2005, Al-Nawas et al. 2006).

Für die Dosis - Wirkungs - Zusammenhänge von bestrahlten Parotiden wurde mehrfach das Vorhandensein einer Schwellendosis beschrieben, unter der keine Funktionseinschränkungen auftreten sollen (Eisbruch et al. 1999, Münter et al. 2004, Blanco et al. 2005, Al-Nawas et al. 2006)

Dieser nicht-lineare Zusammenhang ist charakteristisch für Organe mit parallel geschalteten FSUs, wie Lunge, Leber und Glandula Parotis, die solange funktionieren sollen, bis eine bestimmte Anzahl an FSUs geschädigt ist (Withers et al. 1988).

Al-Nawas beschreibt bei Patienten, die mit einer Gesamtdosis <50 Gy am Primärtumor bestrahlt wurden, bezüglich der Speicheldrüsenfunktion keine signifikanten Unterschiede zwischen bestrahlten und nicht bestrahlten Patienten (Al-Nawas et al. 2006).

Die Arbeitsgruppe um Blanco ermittelte, dass eine mittlere Parotisdosis von 25,8 Gy den Parotisspeichelfluss auf 25% des Ausgangswertes (vor Beginn der Radiotherapie) reduziert und ermittelte einen Funktionsverlust der jeweiligen Drüse um 5%/1Gy mittlerer Dosis. In einer Studie von Münter et al. wurde ermittelt, dass Dosen <26-30 Gy signifikant die Speicheldrüsenfunktion erhalten (Münter et al. 2004).

Eisbruch et al. beschreiben oberhalb einer mittleren Parotisdosis von 24 Gy für den unstimulierten bzw. von 26 Gy für den stimulierten Speichelfluss eine enorme Verminderung des Speichelflusses. Auch für Partialvolumina, die mehr als eine bestimmte Bestrahlungsdosis erhielten, ließ sich dieser Effekt nachweisen. Wenn also mehr als ein bestimmter prozentualer Anteil (Schwelle) mit einer Dosis von 15, 30 bzw. 45 Gy bestrahlt wird, wird der Speichelfluss nachweislich vermindert (Eisbruch et al. 1999).

Chao et al. wiesen einen exponentiellen Zusammenhang zwischen mittlerer Parotisdosis und der Verminderung des Speichelflusses 6 Monate nach Radiotherapie nach. Für den stimulierten Speichelfluss beschrieben sie die Reduktion um ca. 4% pro Gy der mittleren PD. Sie postulierten außerdem, dass die mittlere Strahlendosis jeder Parotis ein angemessener Indikator sowohl für den stimulierten als auch für den unstimulierten Speichelfluss 6 Monate nach Radiotherapie sei (Chao et al. 2001).

Für partiell bestrahlte Speicheldrüsen wird eine höhere Restfunktion als für komplett bestrahlte Drüsen beschrieben (Shannon et al. 1977, Valdez 1993a, Eisbruch 1999).

Eisbruch beschreibt eine hohe Korrelation zwischen dem bestrahlten Partialvolumen und der mittleren PD und schlussfolgert für beide dieselbe Vorhersagekraft für die Speichelflussraten. Auch für die Partialvolumina, die mit mehr als 15 Gy bzw. 30 Gy und 40 Gy bestrahlt wurden, ermittelte er eine Schwellendosis (Eisbruch et al. 1999).

6.7. Schlussfolgerung

Die Auswertung der Krankenakten bestätigte, dass die Xerostomie die dominierende Langzeitnebenwirkung nach Radiotherapie verschiedener Primärtumorklassifikationen darstellt. In den von uns durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen litten 87,8% der Patienten unter chronischer Xerostomie, sie wurde v.a. als Grad 2-3 nach RTOG eingeschätzt.

Sowohl beim klinischen Ausmaß der Xerostomie (klassifiziert nach RTOG) als auch bei den klinisch sichtbaren Schleimhautveränderungen bestehen signifikante Korrelationen zur Höhe der Strahlendosis, was die These eines pathogenetischen Zusammenhangs zwischen beiden Strahlenfolgen stützt. Dagegen zeigen die Speichelmessungen nur eine lockere Korrelation zwischen der Speichelflussrate nach Stimulation und PD sowie einen signifikanten Zusammenhang zwischen unstimulierter Rate und der applizierten PD.

Der vierteilige Score nach RTOG ist geeignet, um die Speicheldrüsenfunktion schnell einzuschätzen. Der Grad korreliert gut mit den verschiedenen Graden der Xerostomie und kann als Surrogat für die Sialometrie dienen, was zukünftige Untersuchungen vereinfacht.

Die klinischen Probleme beim Sprechen und Essen scheinen dosisabhängig zu sein, die Probleme beim Durchschlafen und der vermehrte Flüssigkeitsbedarf scheinen nicht dosisabhängig zu sein, zumindest nicht in den gewählten Dosisinkrementen.

Ein linearer Zusammenhang zwischen Speichelflussrate und Lebensqualität konnte nicht nachgewiesen werden, jedoch haben Patienten mit sehr niedrigen unstimulierten bzw. stimulierten Speichelflussraten auch eine hohe Gesamtpunktzahl im Lebensqualität - Fragebogen und damit eine nachweislich niedrigere Lebensqualität.

Neben der an der gesunden Ohrspeicheldrüse applizierten Strahlendosis erwies sich das mit einer Dosis von 15 oder 30 Gy bestrahlte Volumen der Drüse als für die residuelle Funktion (Sialometrie) prognostisch.

Bei der Auswertung der DVH konnten wir feststellen, dass Karzinome des Oropharynx bzw. der Mundhöhle/Lippe die höchste Dosisbelastung aufweisen. Bei Bestrahlung von Hypopharynx- und Larynxkarzinomen wurden die Glandulae parotis vergleichsweise gut geschont. Aufwendige Techniken wie die IMRT zur Schonung der Ohrspeicheldrüsen müssen vorrangig bei Tumoren des Oropharynx und der Mundhöhle eingesetzt werden.

Unstrittig ist die Notwendigkeit, die Strahlendosis an einer Ohrspeicheldrüse auf mediane Dosiswerte von 25 Gy oder weniger zu senken. Unklar ist die Bedeutung der medianen Dosis an der nicht gut zu schonenden, oft ipsilateral zum Tumor gelegenen Ohrspeicheldrüse. Diese Untersuchungen zeigen, dass zumindest durch Vermeidung einer hohen medianen Dosis von 50 Gy und mehr (entsprechend der Dosisgruppe 3) eine weitere Verbesserung der klinischen und messtechnischen Parameter erreicht werden kann. Da sich eine prospektiv randomisierte Untersuchung dieser Fragestellung aus ethischen Gründen verbietet, werden die hier generierten Erkenntnisse zukünftig in die klinischen Bestrahlungsplanung einfließen.

7. Literaturverzeichnis

- Al-Nawas B, Al-Nawas K, Kunkel M, Grötz KA. 2006. Quantifying Radioxerostomia: Salivary Flow Rate, Examiner's Score, and Quality of Life Questionnaire. *Strahlenther Onkol*, 182 (6):336-341.
- Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M. 2004. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*, 350 (19):1945-1952.
- Bjordal K, Kaasa S, Mastekaasa A. 1994. Quality of life in patients treated for head and neck cancer: a follow-up study 7 to 11 years after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 28 (4):847-856.
- Blanco AI, Chao KS, El Naqa I, Franklin GE, Zakarian K, Vicic M, Deasy JO. 2005. Dose-volume modeling of salivary function in patients with head-and-neck cancer receiving radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 62 (4):1055-1069.
- Budach V, Stuschke M, Budach W, Baumann M, Geismar D, Grabenbauer G, Lammert I, Jahnke K, Stueben G, Herrmann T, Bamberg M, Wust P, Hinkelbein W, Wernecke KD. 2005. Hyperfractionated Accelerated Chemoradiation With Concurrent Fluorouracil-Mitomycin Is More Effective Than Dose-Escalated Hyperfractionated Accelerated Radiation Therapy Alone in Locally Advanced Head and Neck Cancer: Final Results of the Radiotherapy Cooperative Clinical Trials Group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial *J Clin Oncol* 23: 1125-35.
- Chao KS, Deasy JO, Markman J, Haynie J, Perez CA, Purdy JA, Low DA. 2001. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 49 (4):907-916.
- Chencharick JD, Mossman KL. 1983. Nutritional consequences of the radiotherapy of head and neck cancer. *Cancer*, 51 (5):811-815.
- Cooper JS, Fu K, Marks J, Silverman S. 1995. Late effects of radiation therapy in the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 31 (5):1141-1164.

- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, M.D., Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KSC, Schultz CJ, Lee N, Fu KK for the Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. 2004. Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 350:1937-44
- Dörr W, Zimmermann JS, Seegenschmiedt MH. 2000. Nebenwirkungen in der Radioonkologie. München: Urban und Vogel
- Deutsche Krebsgesellschaft (2006) Karzinome des oberen Aerodigestivtrakts, Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2006, Zuckschwert- Verlag München, pp 31-50
- Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, Marsh LH, Ship JA. 1999. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 45 (3):577-587.
- Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, Marsh LH, Dawson LA, Ship JA. 2001. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 50 (3):695-704.
- Eisbruch A, Rhodus N, Rosenthal D, Murphy B, Rasch C, Sonis S, Scarantino C, Brizel D. 2003. The prevention and treatment of radiotherapy - induced xerostomia. *Semin Radiat Oncol*, 13 (3):302-308.
- Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. 1991. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *J Radiat Oncol Biol Phys*, 21: 109-22
- Fletcher GH. 1980. Textbook of Radiotherapy. 3. Aufl. Philadelphia
- Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. 2001. Head and neck cancer. *N Engl J Med*, 345 (26):1890-1900.
- Forastiere A. 2003. Is there a new role for induction chemotherapy in the treatment of head and neck cancer? *J Natl Cancer Inst*. 96: 1647-1649
- Franzén L, Funegard U, Ericson T, Henriksson R. 1992. Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck. A consecutive study of salivary flow and patient discomfort. *Eur J Cancer*, 28 (2-3):457-462.

- Fountzilas G, Tolis C, Kalogera-Fountzila A, Misailidou D, Tsekeris P, Karina M, Nikolaou A, Samantas E, Makatsoris T, Athanassiou E, Skarlos D, Bamias A, Zamboglou N, Economopoulos T, Karanastassi S, Pavlidis N, Daniilidis J. 2005. Paclitaxel, cisplatin, leucovorin and continuous infusion of fluorouracil followed by concomitant chemoradiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a Hellenic Cooperative Oncology Group Phase II Study. *Med Oncol*, 22:269-79
- Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2006. Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends 5. Auflage
- Grötz KA, Riesenbeck D, Brahm R, Seegenschmiedt MH, Al-Nawas B, Dörr W, Kutzner J, Willich N, Thelen M, Wagner W. 2001. Chronische Strahlenfolgen an den Zahnhartgeweben („Strahlenkaries“). Klassifikation und Behandlungsansätze. *Strahlenther Onkol*, 177 (2):96-104.
- Group ELEW. 1995. Late effects toxicity scoring: The SOMA Scale. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31 (5):1043-1047.
- Guchelaar HJ, Vermes A, Meerwaldt JH. 1997. Radiation-induced xerostomia: pathophysiology, clinical course and supportive treatment. *Support Care Cancer*, 5 (4):281-288.
- Head and Neck Contracts Program. 1987. Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinoma: Final report of the Head and Neck Contracts Program. *Cancer*, 60: 301-311
- Holmes S. 1998. Xerostomia: aetiology and management in cancer patients. *Support Care Cancer*, 6 (4):348-355.
- Jabbari S, Kim HM, Feng M, Lin A, Tsien C, Elshaikh M, Terrel JE, Murdoch-Kinch C, Eisbruch A. 2005. Matched case-control study of quality of life and xerostomia after intensity-modulated radiotherapy or standard radiotherapy for head-and-neck cancer: initial report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63 (3):725-731.
- Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. 2003. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer*, 11 (4):207-225.
- Kuhnt T, Jirsak N, Muller AC, Pelz T, Gernhardt C, Schaller HG, Janich M, Gerlach R, Dunst J. 2005. Quantitative und qualitative Speicheldrüsenfunktionsuntersuchungen in Abhängigkeit von Dosis und Volumen einer Radiotherapie zur Verringerung der Xerostomie bei Kopf - Hals - Tumoren. *Strahlenther Onkol*, 181 (8):520-528.

- Lin A, Kim HM, Terrell JE, Dawson LA, Ship JA, Eisbruch A. 2003. Quality of life after parotid-sparing IMRT for head-and-neck cancer: a prospective longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 57 (1):61-70.
- Lohr F, Wenz F. 2003. *Strahlentherapie kompakt*. 1. Aufl. München: Urban & Fischer.
- Momm F, Volegova-Neher NJ, Schulte-Mönting J, Guttentberger R. 2005. Different Saliva Substitutes for Treatment of Xerostomia Following Radiotherapy. A Prospective Crossover Study. *Strahlenther Onkol*, 181:231–6
- Müller R-P. 1996. Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren: Prinzipien und Gesichtes. *Der Onkologe*, 2:359-364.
- Münter MW, Karger CP, Hoffner SG, Hof H, Thilmann C, Rudat V, Nill S, Wannenmacher M, Debus J. 2004. Evaluation of salivary gland function after treatment of head-and-neck tumors with intensity-modulated radiotherapy by quantitative pertechnetate scintigraphy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 58 (1):175-184.
- Puri DR, Chou W, Lee N. 2005. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: dosimetric advantages and update of clinical results. *Am J Clin Oncol*, 28 (4):415-423.
- Ringash J, Warde P, Lockwood G, Waldron J. 2005. Postradiotherapy Quality of Life for Head-and-Neck Cancer Patients is independent of Xerostomia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61 (5):1403-1407.
- Roesink JM, Schipper M, Busschers W, Raaijmakers CP, Terhaard CH. 2005. A comparison of mean parotid gland dose with measures of parotid gland function after radiotherapy for head-and-neck cancer: implications for future trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63 (4):1006-1009.
- Scherer E, Sack H. 1996. *Strahlentherapie*. 4. Aufl. Berlin: Springer.
- Schuller DE, Metch B, Stein DW, Mattox D, McCracken JD. 1988. Preoperative chemotherapy in advanced resectable head and neck cancer: Final report of the Southwest Oncology Group. *Laryngoscope*, 98: 1205-1211
- Seegenschmiedt MH, Sauer R. 1993. Systematik der akuten und chronischen Strahlenfolgen. *Strahlenther Onkol*, 169 (2):83-95.

- Semrau R, Mueller R-P, Stuetzer H, Staar S, Schroeder U, Guntinas-Lichius O, Kocher M, Eich HT, Dietz A, Flentje M, Rudat V, Volling P, Schroeder M, Eckel HE. 2006. Efficacy of Intensified Hyperfractionated and Accelerated Radiotherapy and Concurrent Chemotherapy with Carboplatin and 5-FU. Updated Results of a Randomized Multicentric Trial in Advanced Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64; 1308-16
- Shannon IL, Starcke EN, Wescott WB. 1977. Effect of radiotherapy on whole saliva flow. *J Dent Res*, 56 (6):693.
- Stratmann U, Mokrys K. 2000. Mundtrockenheit 2.Teil: Diagnostik und Therapie. *Zahnärztliche Mitteilungen*, (22):42.
- UICC 2003. TNM-Klassifikation maligner Tumore. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
- Valdez IH, Atkinson JC, Ship JA, Fox PC. 1993a. Major salivary gland function in patients with radiation-induced xerostomia: flow rates and sialochemistry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 25 (1):41-47.
- Valdez IH, Wolff A, Atkinson JC, Macynski AA, Fox PC. 1993b. Use of pilocarpine during head and neck radiation therapy to reduce xerostomia and salivary dysfunction. *Cancer*, 71 (5):1848-1851.
- Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, Germa Lluch J, Stewart S, Gorlia T, Degardin M, Schollen K, Bernier J; EORTC 2004. Standard cisplatin/infusional 5-fluorouracil (PF) vs docetaxel (T) plus PF (TPF) as neoadjuvant chemotherapy for nonresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA-SCCHN): A phase III trial of the EORTC Head and Neck Cancer Group (EORTC #24971) ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* Vol 22, No 14S,: Abstract Nr. 5508
- Warde P, O'Sullivan B, Aslanidis J, Kroll B, Lockwood G, Waldron J, Payne D, Bayley A, Ringash J, Kim J, Liu FF, Maxymiw W, Sprague S, Cummings BJ. 2002. A Phase III placebo-controlled trial of oral pilocarpine in patients undergoing radiotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 54 (1):9-13.
- Wasserman TH, Brizel DM, Henke M, Monnier A, Eschwege F, Sauer R, Strnad V. 2005. Influence of intravenous amifostine on xerostomia, tumor control, and survival after radiotherapy for head-and- neck cancer: 2-year follow-up of a prospective, randomized, phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63 (4):985-990.

- Wendt TG, Grabenbauer GG, Rödel C, Thiel HJ, Aydin H, Rohloff R, Wustrow TPU, Iro H, Popella C, Schalhorn A. 1998. Simultaneous Radiochemotherapy versus Radiotherapy alone in Advanced head and Neck Cancer: A Randomized Multicenter Study. *J Clin Oncol* 16: 1318-1324
- Wendt TG, Iro H, Waldfahrer F. 2004. Tumoren im Kopf-und Halsbereich. In: Hiddemann W, Huber H, Bartram C (Hrsg.): *Die Onkologie*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, Teil 2, 1417-1452
- Wendt TG, Abbasi-Senger N, Salz H, Pinquart I, Koscielny S, Przetak SM, Wiezorek T 2006. 3D-conformal-intensity modulated radiotherapy with compensators for head and neck cancer: clinical results of normal tissue sparing. *Radiat Oncol* 1:18
- Wendt TG, Iro H, Schalhorn A. 2007. Kopf - Hals - Tumoren. In: Seeber S, Schütte J.(Hrsg.) *Therapiekonzepte Onkologie*. 5. Aufl. Springer.Berlin:Heidelberg New York
- Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. 1988. Treatment volume and tissue tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 14 (4):751-759.
- Wijers OB, Levendag PC, Braaksma MM, Boonzaaijer M, Visch LL, Schmitz PI. 2002. Patients with head and neck cancer cured by radiation therapy: a survey of the dry mouth syndrome in long-term survivors. *Head Neck*, 24 (8):737-747.

8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Stadieneinteilung von Kopf-Hals- Tumoren nach UICC

Abbildung 2: Parallelfelder bei der Bestrahlung eines Kopf - Hals - Tumors. CT - Schnitt in Höhe der Mandibula. Grün: 100- und 95%-Isodosen, türkis: 70- und 60%-Isodosen, dunkelblau: 50-, 30- und 10%-Isodosen

Abbildung 3: Felder bei einseitiger Bestrahlung eines Kopf - Hals - Tumors. CT-Schnitt in Höhe der Tonsillenloge. Grün: 100- und 95%-Isodosen, türkis: 80-, 70- und 60%-Isodosen, dunkelblau: 50-, 30- und 10%-Isodosen

Abbildung 4: Kaplan – Meier – Überlebenskurve der von 1996 - 2002 bestrahlten Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf - Hals - Region

Abbildung 5: Altersverteilung des untersuchten Patientengutes (n=57)

Abbildung 6: Tumorverteilung des untersuchten Patientengutes (n=57)

Abbildung 7: Klinische Symptome bei Aufnahme

Abbildung 8: Darstellung der Bestrahlungsvolumina (rosa bzw. violette Markierung stellen rechte bzw. linke Gl. Parotis dar). Die Konturierung wurde in allen CT-Schichten durchgeführt, in denen die Organe erkennbar waren.

Abbildung 9: Akuttoxizität nach postoperativer kurativer Bestrahlung der Kopf-Hals- Region

Abbildung 10: graphische Darstellung des akuten Mucositis- und Xerostomiegrades

Abbildung 11: Langzeittoxizität nach postoperativer kurativer Bestrahlung der Kopf - Hals - Region

Abbildung 12: graphische Darstellung des chronischen Xerostomiegrades

Abbildung 13: Einschätzung der chronischen Xerostomie nach RTOG – Score und Anteil der Patienten mit niedriger, mittlerer und hoher Dosis an den Ohrspeicheldrüsen

Abbildung 14: Einschätzung der chronischen Schleimhautveränderungen durch klinische Untersuchung

Abbildung 15: graphische Darstellung der unstimulierten Speichelflussrate

Abbildung 16: graphische Darstellung der stimulierten Speichelflussrate

Abbildung 17: Antwortverteilung auf Frage 1 (Probleme beim Sprechen) des QOL – Fragebogens

Abbildung 18: Antwortverteilung auf Frage 2 (Veränderungen bei der Nahrungsaufnahme verursacht durch Mundtrockenheit) des QOL - Fragebogens

Abbildung 19: Antwortverteilung auf Frage 3 (Probleme beim Schlafen verursacht durch Mundtrockenheit) des QOL - Fragebogens

Abbildung 20: Antwortverteilung auf Frage 4 (Maßnahmen zur Befeuchtung des Mundes) des QOL - Fragebogens

Abbildung 21: Einschätzung nach RTOG in Relation zur unstimulierten Speichelflussrate

Abbildung 22: Einschätzung nach RTOG in Relation zur stimulierten Speichelflussrate

Tabelle 1: Allgemeine Einteilung und Kriterien von Nebenwirkungen (Seegenschmiedt und Sauer 1993)

Tabelle 2: Semiquantitativer Xerostomie-Score der RTOG

Tabelle 3: Referenzbereiche der produzierten Speichelmenge

Tabelle 4: Auswertung der gemessenen Parotisivolumina

Tabelle 5: Auswertung der DVH nach Tumorlokalisation (n=49)

Tabelle 6: Auswertung der DVH nach Parotisdosis

Tabelle 7: Auswertung der Akuttoxizität nach Schweregrad

Tabelle 8: Auswertung der Langzeittoxizität nach Schweregrad

Tabelle 9: Zusammenhang von Speichelfluss und Parotisdosen

9. Anhang

9.1. QOL - Fragebogen zur Xerostomie

A - Verursacht Ihnen die Mundtrockenheit Probleme beim Sprechen?

1- nein 2- wenig / ab & zu 3- häufig / viel 4-extrem viel

B - Verursacht Ihnen die Mundtrockenheit Probleme beim Kauen und Schlucken von festen Nahrungsmitteln ? (Müssen Sie dazu mehr als üblich Wasser trinken?)

1- nein 2- wenig / ab & zu 3- häufig / viel 4-extrem viel

C - Verursacht Ihnen die Mundtrockenheit Probleme beim Schlafen (müssen Sie nachts aufstehen und Wasser trinken)?

1- nein 2- wenig / ab & zu 3- häufig / viel 4-extrem viel

D - Benötigen Sie schluckweise Wasser um den Mund feucht zu halten?

1- nein 2- wenig / ab & zu 3- häufig / viel 4-extrem viel

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Th. Wendt und Frau Dr. Przetak (Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie) danke ich herzlich für die Unterstützung beim Erheben der Daten und die Möglichkeit der Erarbeitung dieser Dissertationsschrift.

Herrn Dr. Vollandt danke ich für die Beratung und Hilfe bei der statistischen Aufarbeitung der Daten.

Weiterhin gilt mein Dank den ungenannten Mitarbeitern der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie und der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, insbesondere Herrn PD Dr. med. S. Koscielny, für die freundliche und uneigennützte Hilfe, die die Erhebung der Daten erst möglich machte.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden für die tatkräftige Unterstützung während des Verfassens dieser Arbeit.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. Th. Wendt, Dr. med. S. Przetak, Dr. Vollandt,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers

Lebenslauf

Name: Engmann
Vorname: Roxana

Geburtsdatum: 28.06.1981
Geburtsort: Erfurt

Schulausbildung

1988-1992 Grundschule Erfurt
1992-1996 Gymnasium Erfurt
1996-2000 Gymnasium mit mathematisch - naturwissenschaftlichem Schwerpunkt (Erfurt)

2000 Abitur

Hochschulausbildung

seit Oktober 2000 Medizinstudium an der FSU-Jena

August 2002 Physikum
August 2003 1.Staatsexamen
SS 2004 Studium an der Universität von Padua/Italien
August 2005 2.Staatsexamen
Oktober 2005 – September 2006 Praktisches Jahr (Triemli Spital Zürich und Helios –
Klinikum Erfurt)
Dezember 2006 3. Staatsexamen

Dezember 2006 Erteilung der Approbation als Ärztin

seit WS 2003/2004 Aufnahme einer Doktorarbeit zum Thema

Speicheldrüsenfunktionsverlust nach kurativer Radiotherapie in konventioneller Technik bei
Plattenepithelkarzinomen im Kopf – Hals – Bereich, Jenaer Ergebnisse von 1996 – 2002

Beruflicher Werdegang

15.01.- 31.08.2007 Assistenzärztin am Marienhospital Bottrop (Pädiatrie)
seit 01.09.2007 Assistenzärztin am Florence Nightingale Krankenhaus in Düsseldorf
(Pädiatrie)